

ADH-Sekretion in verschiedenen Stress-Situationen

Irmgard Felsl

1979

Aus der Medizinischen Klinik der Innenstadt

der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

ADH-Sekretion

in

verschiedenen Stress-Situationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irmgard Felsl

aus

München

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der

Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. E. Uhlich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1979



ADH-Sekretion in verschiedenen Stress-Situationen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A) Einleitung	3
Definition von Stress	
B) Zielsetzung der Arbeit	4
C) Methodik	
I. Analytische Methoden	
1. ADH-Bestimmung	6
2. andere Analysen	9
3. Probengewinnung	9
II. Versuchsaufbau	
1. K-L-T-Test	10
2. Ergometrie	11
3. Carotis-Angiographie	12
4. Operationsstress	12
5. Versuche mit konstanter Winkelbeschleunigung	13
6. Versuche mit optokinetischer Reizung	13
7. Versuche zur graduellen Stresseinteilung	14
8. Medikamenten-Testung	15
D) Ergebnisse	
1. K-L-T-Test	16
2. Ergometrie	17
3. Carotis-Angiographie	24
4. Operationsstress	25
5. Versuche mit konstanter Winkelbeschleunigung	27
6. Versuche mit optokinetischer Reizung	28
7. Versuche zur graduellen Stresseinteilung	29
8. Medikamenten-Testung	36
E) Diskussion	
I. Die ADH-Sekretion beim K-L-T-Test	
1. bisherige Ergebnisse bei emotionalem Stress	38
2. eigene Ergebnisse	39
II. Die ADH-Sekretion bei der Ergometrie	
1. Freisetzung von ADH bei körperlicher Arbeit	40
2. bisherige Ergebnisse	40
3. eigene Ergebnisse	41

	Seite
III. Die ADH-Sekretion bei operativem Stress	43
1. Die ADH-Freisetzung bei der Carotis-Angiographie	43
2. Die ADH-Freisetzung bei der Strumektomie	44
IV. Die ADH-Sekretion bei den Drehversuchen	
1. Erklärung der Kinetose	47
2. bisherige Ergebnisse	48
3. eigene Ergebnisse	50
V. Die ADH-Sekretion bei der Medikamenten-Testung	
1. Entstehung der Kinetose-Symptome	53
2. Wirkungsweise der Medikamente	53
3. Ergebnisse	55
F) Zusammenfassung	56
G) Literaturverzeichnis	58
H) Lebenslauf	66
I) Danksagungen	67

A) Einleitung

Definition von Stress

Das englische Wort " Stress " war ursprünglich ein Begriff aus der Physik. Es bezeichnete die Summe aller Kräfte, die gegen einen Widerstand wirken. (66) Selye (1953) griff diesen Ausdruck auf, und benannte damit das von ihm entdeckte " Allgemeine Adaptationssyndrom (AAS) ", das durch die Trias

-Hyperplasie der NNR

-Akute Involution des thymolymphatischen Apparates

-Auftreten von Magen- und Duodenalulcera

definiert werden kann. (66) Zunächst subsummierte Selye den Stress unter den gemeinsamen Begriff aller Anpassungsreaktionen des Körpers. Diese erste Erklärung war jedoch noch so unbestimmt, daß er die auch heute noch am meisten gebrauchte Definition formulierte:

"Stress ist der Zustand, der sich als spezifisches Syndrom kundtut, das aus allen unspezifisch hervorgerufenen Veränderungen innerhalb eines biologischen Systems besteht. Stress hat seine eigene charakteristische Form und Zusammensetzung, jedoch keine besondere Ursache." (67).

Dieses physiologische Modell des Stress wurde schließlich auch auf den psychosomatischen Bereich ausgedehnt. Wolff (1950) hat Stress als einen Begriff verstanden, der psychologische, soziologische und somatische Belastungen zusammenfaßt, er spricht vom "Zivilisationsstress", "life-stress". Ein sehr spezielles Stress-Konzept stellte 1962 der amerikanische Psychoanalytiker Engel (23) auf, der als psychologischen Stress den Verlust bzw. den drohenden Verlust eines Objekts beschreibt, wodurch die verschiedensten seelischen und psychosomatischen Störungen veranlaßt werden können. (10)

In einer allgemeinen neueren Definition werden alle schweren Belastun-

gen des Organismus, die die Grenze des Physiologischen erreichen oder überschreiten (z.B. Hitze, Kälte, O₂-Mangel, Infektionen, Geburt, Operationen usw.) als Stress zusammengefaßt. (65)

Die Experimente in der vorliegenden Arbeit stellten nach dieser Definition für Probanden und Patienten einen Stress dar. Die Drehversuche mit der Kinetoseauslösung, die körperliche Arbeit bei der Ergometrie, die Operationen sowie der diagnostische Eingriff der Carotis-Angiographie waren Situationen, die über eine physiologische Belastung hinausgingen und damit per definitionem Stress erzeugten.

B) Zielsetzung der Arbeit

Das Verhalten von ADH bei Stresseinwirkung wird schon seit 1930 untersucht. (18) Allerdings konnte eine vermehrte ADH-Ausschüttung zunächst nur indirekt über den Befund einer Hemmung der Diurese vermutet werden. Zwischen 1960 und 1970 wurde ADH im Bioassay bestimmt, wobei die Methode relativ ungenau war und nur große Schwankungen des Plasma-ADH-Spiegels erfassen konnte. Seit Anfang der 70-iger Jahre stehen nun Radioimmunoassays (RIA) für die ADH-Messung zur Verfügung und damit recht genaue Bestimmungsmethoden.

Nach Entwicklung und Standardisierung des für die ADH-Bestimmung in dieser Arbeit benutzten RIA wurden experimentell Situationen mit verschiedenen Stress-Graden geschaffen. So bewirkte der K-L-T-Test, der in der hier durchgeführten Form keinen Stress darstellte, auch keinen ADH-Anstieg. Die körperliche Belastung bei der Ergometrie führte zwar zu einer Erhöhung des ADH-Spiegels. Hierbei scheint der Stress jedoch, ebenso bei den Carotis-Angiographien, eine unter-

geordnete Rolle zu spielen. Die stark erhöhten ADH-Werte bei den Operationen sind dagegen wohl allein auf den Stress zurückzuführen. Bei den "Drehversuchen" zeigte sich eine gute Korrelation der Höhe des ADH-Spiegels mit den Stadien der Kinetose. Bereits bei sehr geringem "Drehreiz" konnte eine ADH-Ausschüttung nachgewiesen werden. Die höchsten gemessenen Werte für die ADH-Freisetzung wurden bei den Drehversuchen mit dem Vollbild der akuten Kinetose erreicht. Aufgrund dieser 2 Beobachtungen taucht die Frage auf, ob vielleicht neben dem Stress noch ein spezifischer Coriolisreiz die ADH-Freisetzung bewirkt.

C) Methodik

I. Analytische Methoden

1. ADH-Bestimmung

Extraktion

Die bei -20°C aufbewahrten Plasmaproben wurden schonend aufgetaut, 4 ml entnommen, mit 1 Tropfen 25-%ige HCl angesäuert (pH 5,8 - 6,2) (76) und eine Eiweißfällung mit 4 ml Ammoniumsulfat durchgeführt. Nach Zentrifugation wurde der Überstand in mit 100 mg Florisil vorbereitete Gläser abgegossen und 20 Minuten geschüttelt. Florisil, ein Magnesiumtrisilicat (100 - 200 mesh, Serva, Heidelberg) diente als Adsorbens für AVP. Anschließend wurden die Proben zentrifugiert, der Überstand abgesaugt und verworfen. Es folgte ein Reinigungsschritt mit je 2 ml 1 n HCl und anschließendem Zentrifugieren der Proben. Der verbleibende Überstand wurde abgesaugt und verworfen. Es schloß sich ein zweiter prinzipiell gleicher Wasch-Schritt mit jetzt je 2 ml aqua bidest an. Die Elution des ADH vom Florisil erfolgte durch ein Gemisch von Aceton und 1 n HCl im Verhältnis 9:1. Nach Zugabe von je 1 ml wurden die Proben 20 Minuten geschüttelt, zentrifugiert und der Überstand in vorgekühlte Gläser abpipettiert. Der letzte Extraktionsschritt wurde wiederholt. Zum gesammelten Überstand wurden je 2 ml Diäthyläther gegeben, wobei sich das Aceton nach kurzer Zeit absetzt. Der Überstand wurde bis zum Meniskus abgesaugt und verworfen; die Proben anschließend in flüssigem Stickstoff tiefgefroren und lyophilisiert. Der gesamt Arbeitsvorgang erfolgte bei 4°C .

Assay

Für die Eichkurve wurde ADH in aufsteigenden Konzentrationen von $1 \text{ pg}/50 \mu\text{l}$ bis $128 \text{ pg}/50 \mu\text{l}$ in 4-fach-Werten verwandt. $50 \mu\text{l}$ dieser Eichlösung wurden in einem Eppendorfgesäß mit $200 \mu\text{l}$ KNS-Puffer

(Kaninchen-Normal-Serum : Phosphatpuffer im Verhältnis 1 : 4, von diesem Gemisch 75 μl in 20 ml PO_4 -Puffer vermischt) und 50 μl Antikörper gemischt. Zusätzlich zur Eichkurve wurden 4 Leerwerte ohne Eichlösung, 4 Werte zur Messung der unspezifischen Bindung mit der höchsten Eichlösung ohne Antikörper sowie 4 Vollwerte zur Messung der ursprünglich dazugegebenen Radioaktivität angesetzt. Zu den lyophilisierten Proben wurden 700 μl KNS-Puffer gegeben, bis zur Auflösung geschüttelt und davon je 200 μl in ein Eppendorfgefäß, sowie 50 μl Phosphatpuffer (0,015 M NaH_2PO_4 , 0,15 M NaCl, 0,2 % Thiomerosal, 2 mg/ml Rinderserum Albumin (Pentex), 0,001 M EDTA, eingestellt auf pH 7,4) und 50 μl Antikörper pipettiert. Von den Plasmaproben wurden je 3-fach-Werte gemacht. Das Inkubationsgemisch wurde jeweils bei 4 °C 24 Stunden aufbewahrt.

Am 2. Tag des Assays wurden zu allen Proben je 50 μl 125-J-ADH zugegeben, das auf eine spezifische Radioaktivität von ca. 3500 cpm/50 μl eingestellt war. Nach einer erneuten Inkubation von 24 Stunden folgte am 3. Tag die Polyäthylenglykoll (PEG)-Fällung. Zu den Proben wurden 50 μl γ -Globulin-Lösung (20 mg Rinder- γ -Globulin pro 1 ml Phosphatpuffer) und 500 μl 25-%ige PEG-Lösung gegeben, die Proben anschließend zentrifugiert und dekantiert. Die Radioaktivität des präzipitierten, an den Antikörper gebundenen Hormons wurden direkt in einem automatischen Gamma-Zähler (Tracer Lab) gezählt. Das Ergebnis, über eine Teletype auf einen Lochstreifen gegeben, wurde in einer Siemens-Rechenanlage ausgewertet, wobei die Berechnung der Meßwerte mit Hilfe der Spline-Approximations-Methode erfolgte (50).

ADH-Markierung

Die Jodierung des Vasopressinmoleküls erfolgte nach der Chloramin-T-Methode (34). 20 μl ADH wurden mit 10 μl PO_4 -Puffer angesetzt, dazu

10 μ l 125-J = 1 mCi gegeben, nachdem 10 μ l Chloramin-T (25 mg in 8 ml 0,9-%ige NaCl) hinzugefügt worden waren. Chloramin-T reduziert Jodid zu Jod. Nach 15 Sekunden Schütteln wurde die Reaktion mit 200 μ l Rinderserum-Albumin (Pentex) gestoppt, indem das überschüssige Jod gebunden wurde. Das Inkubationsgemisch mit markiertem ADH wurde schließlich auf eine 1,5 x 40 cm Sephadex G 25 Säule aufgetragen und mit 0,25-%iger Essigsäure eluiert. Es resultierten 3 radioaktive Peaks: der erste Peak enthielt 125-J gebunden an Albumin, der zweite freies Jodid und der dritte mit über 90 % der Gesamtradioaktivität das markierte Hormon. Die 2 Proben nach dem höchsten Wert wurden für den Assay als Tracer ausgewählt und mit PO_4 -Puffer auf eine Radioaktivität von 3500 cpm/50 μ l verdünnt.

Antigen- und Antikörperherstellung

Der Antigen-Komplex, der zur Antikörperbildung im Kaninchen führen sollte, wurde nach einem modifizierten Schema von Wu und Rockey (1969) (84) vorbereitet: 2 ml einer Lösung mit 0,75 mg ADH, 40 mg Kaninchen-Globulin und 50 mg 1-Äthyl-3-Carbodiimid-HCl wurden auf einen pH von 7,0 - 7,5 eingestellt und 16 - 18 Stunden bei Zimmertemperatur aufgehoben. Nach Zugabe von 2 ml Freund'schem Adjuvans und 1 - 3 mg Mycobacterium tuberculosis wurde Kaninchen das homogenisierte Gemisch subcutan in die Fossa poplitea und intradermal zwischen die Schulterblätter injiziert. Im Abstand von 3 Wochen wurden die Injektionen wiederholt. 8 - 10 Tage nach der Injektion wurde der ADH-Antikörper-Titer bestimmt. Bei drei der sechs getesteten Kaninchen fanden sich im Plasma ausreichend hohe ADH-Antikörper-Titer.

2. Weitere Analysen

In den Plasmaproben wurden neben der radioimmunologischen Bestimmung von ADH die Na^+ - und K^+ -Konzentration mit dem IIL Corning Flammenphotometer und die Osmolalität mit Hilfe der Gefrierpunkts-erniedrigung (KNAUER Osmometer) bestimmt.

3. Probengewinnung

Bei allen Versuchen erfolgten die Blutentnahmen (10 - 20 ml) in heparinisierte, vorgekühlte Plastikgefäße. Sofort nach Abnahme wurden die Proben in Eis gestellt, bei 4°C zentrifugiert und das Plasma bei -20°C tiefgefroren.

II. Versuchsaufbau

1. K-L-T-Test

Der von Düker und Lienert 1943 entwickelte Konzentrations-Leistungstest dient zur Erfassung der allgemeinen psychischen Leistungsfähigkeit, insbesondere der Koordinationsfähigkeit (22). Dem Probanden werden Rechenaufgaben vorgelegt:

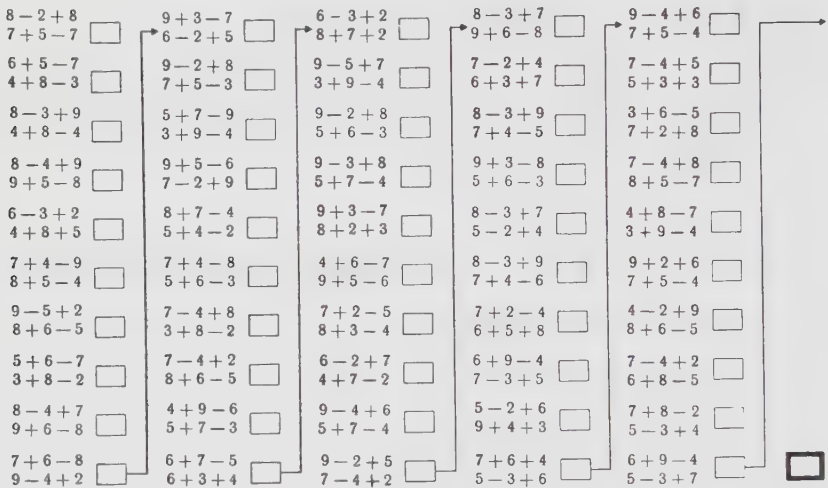


Abb. 1 K-L-T-Test

Der Proband muß die Summen der einzelnen Zeilen bilden, sie im Gedächtnis behalten und entscheiden, ob die Summe der oberen Zeile größer ist. In diesem Fall muß die untere Zahl von der oberen subtrahiert werden. Ist dagegen die obere Zahl kleiner, muß sie zur unteren addiert werden.

5 Probanden wurden diesem Test unterzogen, dabei wurden 250 Rechenaufgaben vorgelegt, die in 30 Minuten gelöst werden sollten. Blutentnahmen erfolgten 30 Minuten und unmittelbar vor Versuchsbeginn, am Ende des Versuches und 15 Minuten später.

2. Ergometrie

Bei 12 sitzenden Patienten wurde eine Plastikverweilkanüle gelegt und vor Beginn der Ergometrie, sowie alle 3 Minuten während und am Ende der Belastung Blut abgenommen.

Patient	Geschlecht	Alter	Diagnose u. Fragestellung	Dauer	Höchstbel.
B.W.	Männlich	46 J.	stenokardische Beschwerden, Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung (KHE)	10 min	200 Watt
F.A.	"	41 J.	Verd. a. KHE	12 "	150 "
H.O.	"	64 J.	Arrhythmie	10 "	125 "
T.A.	"	65 J.	Verd. a. KHE	7 "	175 "
H.L.	"	48 J.	passageres Psychosyndrom inf. cerebraler Ischämie Frage nach kardialer Ursache	10 "	150 "
C.W.	"	25 J.	Verd. a. hyperkinetisches Herzsyndrom	7 "	200 "
K.G.	"	24 J.	Hypertonie-Abklärung, Belastungshypertonus	9 "	175 "
S.P.	"	33 J.	Verd. a. funkt. Herzbeschwerden, Ausschluß org. Ursachen	12 "	200 "
R.M.	Weiblich	58 J.	Verd. a. rheumatoide Arthritis	10 "	75 "
S.J.	"	48 J.	Verd. a. Kollagenose, Ausschluß einer KHE	16 "	125 "
H.B.	"	38 J.	Orthostatische Hypotonie, Ausschluß einer KHE	10 "	50 "
S.O.	"	58 J.	Arrhythmie VES 4:1 Herzinsuffizienz	5 "	50 "

Dieser Versuch wurde bei 5 gesunden Probanden wiederholt. In der ersten Serie wurde in gleicher Weise wie bei den Patienten Blut entnommen. Die Versuchspersonen wurden 15 Minuten lang belastet, die Höhe der zu erreichenden Wattzahl richtete sich nach der Herzfrequenz. Am Versuchsende mußte der Proband eine Herzfrequenz, die sich nach der Formel: $220 - \text{Lebensalter}$ errechnete, erreicht haben.

In einer zweiten Serie des Versuches wurde der durch Schwitzen verursachte Wasserverlust der Probanden durch Infusionen ausgeglichen.

Die Menge der Volumensubstitution wurde approximativ anhand der Osmolalitätsänderung, die sich bei der ersten Versuchsserie ergeben hatte berechnet. Jeder Proband bekam 300 ml einer 2,5 % Glucoselösung über einen Infusiomaten infundiert. Blutentnahmen und Belastung entsprachen der ersten Serie.

3. Carotis-Angiographien

Bei 5 Patienten wurde aus diagnostischen Gründen eine Carotis-Angiographie durchgeführt. Die Basalwerte für ADH, Na^+ , K^+ und Osmolalität wurden vor der Punktion abgenommen. Nach Lokalanästhesie mit Novocain 1 % wurde die A. car. int. re bzw. li punktiert und 10 ml isotonen NaCl-Lösung injiziert (2. Blutentnahme für ADH). 1, 6 und 12 Minuten nach Injektion von 10 ml Kontrastmittel (Angiograf^R) wurde erneut Blut abgenommen. In 3 Fällen erfolgte eine 2. Kontrastmittelgabe. Hierbei wurde erneut nach 1, 6 und 12 Minuten Blut abgenommen.

4. Operationsstress

Bei 9 Patienten wurde eine Strumektomie durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten bei 6 Patienten unmittelbar vor Narkosebeginn, ca. 30 Minuten nach Narkoseeinleitung vor der Operation, bei Freipräparation und Entfernung des Organs sowie nach Beendigung der Anästhesie.

Bei 3 Patienten wurde die erste Blutprobe erst vor Operationsbeginn entnommen. Die Patienten erhielten folgende Medikamente:

Prämedikation: am Vorabend der Operation: 10 mg Clorazepat
(Tranxilium^R)
30 Minuten vor der Operation: Droperidol + Fentanyl
(Thalamonal^R)
Atropin

Anästhesie: 250 mg Thiopental (Trapanol^R)
NO₂
DHB 0,5
Fentanyl 0,5
(wurde alle 30-60 Min. nachinjiziert)
60 mg Succinylcholin
Pancuronium

Narkoseausleitung: Pyridostigmin (Mestinon^R)
Atropin
Naloxon (Narcan^R), bei 3 Patienten

5. Versuche mit konstanter Winkelbeschleunigung

(sog. Drehstuhlexperimente)

Es wurde ein modifiziertes Modell des Drehstuhlversuches nach Miller 1970 (53) verwandt. 18 Probanden waren angehalten, bei schrittweise um 15 Grad/sec ansteigender Drehgeschwindigkeit, Kopfneigungen jeweils um 90 Grad in die 4 Kardinalrichtungen auszuführen. Der Versuch wurde so lange fortgeführt, bis es zum Vollbild der akuten Kinetose mit Erbrechen kam. (24, 53) Die Probanden hatten die Augen bedeckt. Eine Plastikverweilkanüle am Unterarm diente zur Blutentnahme. Venöse Blutproben wurden 30 Minuten und unmittelbar vor Drehbeginn, sofort danach und nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten entnommen.

6. Versuche mit optokinetischer Reizung

Die Experimente wurden an 5 Probanden durchgeführt, hierbei wurde

nicht die Versuchsperson, sondern die Umgebung bewegt. Der Proband saß vor einer halbrunden Leinwand, auf die schwarze Balken projiziert wurden. Diese Balken bewegten sich mit zunehmender Winkelbeschleunigung von links nach rechts über die Leinwand. Nach 7 Minuten wechselte die Drehrichtung. Der Proband war angehalten, jeden einzelnen Balken in der Mitte der Leinwand zu fixieren. Es stellte sich hierbei ein sog. Eisenbahnaystagmus ein, der im Nystagmogramm festgehalten wurde. Das Nystagmogramm diente darüber hinaus als Kontrolle, das sich der Proband bemühte, die Balken zu fixieren, nicht die Augen geschlossen zu halten oder die Blickrichtung zu wechseln versuchte. Die Drehphase dauerte 15 Minuten. Am Versuchsende zeigten 3 der Probanden Kinetose-Symptome wie Blässe, Unwohlsein und Schweißausbruch. Blutentnahmen erfolgten 30 Minuten vor und zum Versuchsbeginn, sofort nach Drehende und nach 15 sowie 30 Minuten.

7. Versuche zur graduellen Stresseinteilung (sog. Stress-grading)

Einteilung der Kinetose in verschiedene Schweregrade

nach E.F.Miller und A.Graybiel

Kategorie	16 Punkte	8 Punkte	4 Punkte	2 Punkte	1 Punkt
Übelkeit	Erbrechen Würgen	Übelkeit II III	Übelkeit I	Unwohlsein	Unwohlsein
Haut		Blässe III	Blässe II	Blässe I	Rötung Hitze
kalter Schweiß		III	II	I	
Zunahme d.Speichelflusses		III	II	I	
Verwirrtheit		III	II	I	

Stadieneinteilung

Vollbild einer Kinetose	M III	M II A	M II B	M I
2 16 Punkte	8-15 Pkte	5-7 Pkte	3-4 Pkte	1-2 Pkte

III = Symptom stark ausgeprägt

II = " häufig "

I = " gering "

Abb. 2 Modifizierte Tabelle nach E.F. Miller II und A.Graybiel

Kinetosen lassen in verschiedene Stadien einteilen. Miller und Graybiel (53) entwickelten ein Punktesystem, mit dem sie die verschiedenen Symptome jeweils einzelnen Schweregraden der Kinetose zuordnen konnten.

In den vorliegenden Versuchen wurden 6 Probanden jeweils konstant in den Stadien M/0, d.h. eine Drehung des Stuhles ohne Kopfneigungen, M/II B und M/III gedreht. Der Abstand zwischen den einzelnen Drehversuchen unterschiedlicher Graduierung betrug mindestens 3 Monate; damit war eine Adaptation an den Drehreiz ausgeschlossen. Der Versuchsaufbau war der gleiche wie bei den Drehstuhlversuchen. Die Symptome wurden sowohl vom Versuchsdurchführer beobachtet, als auch zusätzlich durch Befragen des Probanden ermittelt. Die Blutentnahmen erfolgten 30 Minuten sowie unmittelbar vor Drehbeginn, innerhalb der Drehphase alle 4 Minuten, dann unmittelbar nach Drehende und nach 15 und 30 Minuten.

8. Medikamenten-Testung

Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die in therapeutischen Dosen Kinetosen beeinflussen (z.B. Anticholinergica, Antihistaminica). Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen wurde das Antihistaminicum Clemastin (Tavegil^R) getestet. Der Versuch wurde als Doppelblindversuch durchgeführt; je 3 Probanden erhielten ein Placebo, je 3 Clemastin. Da bei oraler Applikation mit einem Wirkungseintritt nach 90 Minuten zu rechnen ist, erhielten die Probanden 90 Minuten vor Drehbeginn je 1 Tablette = 1 mg Clemastin. Die Wirkung hielt durchschnittlich 11,5 Stunden an (3, 62). Die Probanden befanden sich bis zum Vollbild der akuten Kinetose im Versuch. Die erste Blutentnahme erfolgte vor Gabe des Medikamentes, die nächste vor Drehbeginn, weitere während der Drehung alle 4 Minuten, sofort nach Drehende, sowie nach 15, 30 und 45 Minuten.

D) Ergebnisse

1. K-L-T-Test

K-L-T-Test
("psychischer Stress")

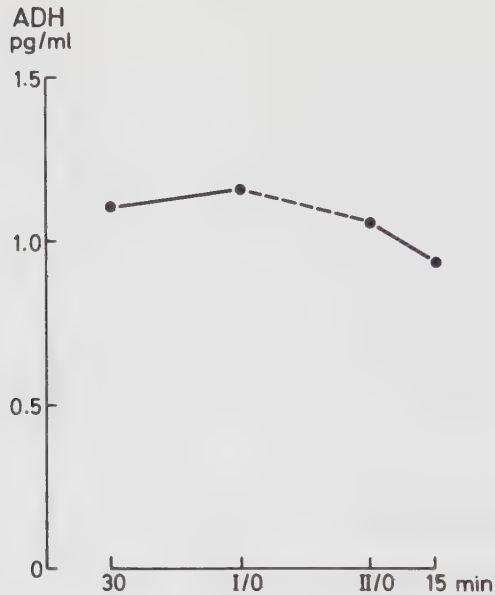


Abb. 3 ADH-Freisetzung beim K-L-T-Test

Tabelle 1: ADH beim K-L-T-Test in pg/ml

Proband	-30	I/O	II/O	15
W.	1,1	1,1	1,4	0,9
B.	1,8	1,2	1,2	1,0
Z.	0,9	0,9	0,5	0,5
W.	0,5	0,7	0,5	0,7
Zw.	4,3 ⁺	1,9	1,7	1,5
x	1,1	1,2	1,1	0,9
SD	0,5	0,5	0,6	0,4
SEM	0,3	0,2	0,3	0,2

I/O = vor Versuchsbeginn

II/O = nach Versuchsende

+ wurde nicht berücksichtigt

Unter den Bedingungen des K-L-T-Tests wurden keine signifikanten Änderungen des ADH-Spiegels gefunden.

2. Ergometrie

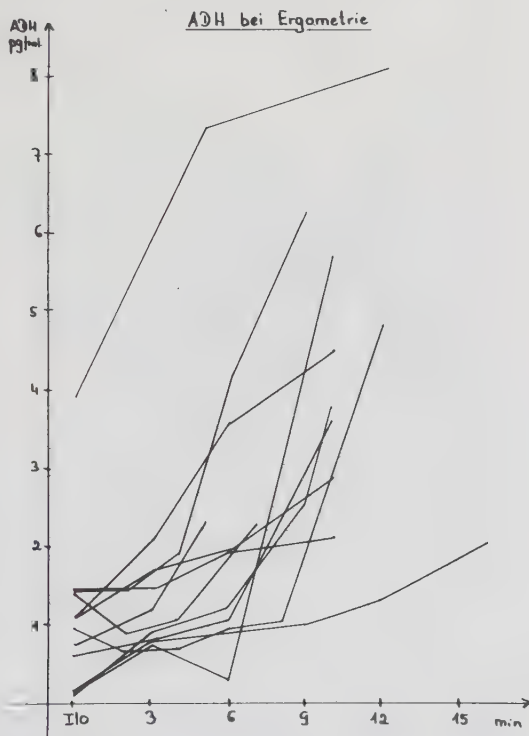


Abb. 4. ADH während der Ergometrie bei Patienten

Die 12 Patienten zeigten bereits in der ersten Zwischenentnahme einen Anstieg des ADH-Spiegels und einen weiteren kontinuierlichen Anstieg bis zu Maximalwerten am Ende der Ergometrie.

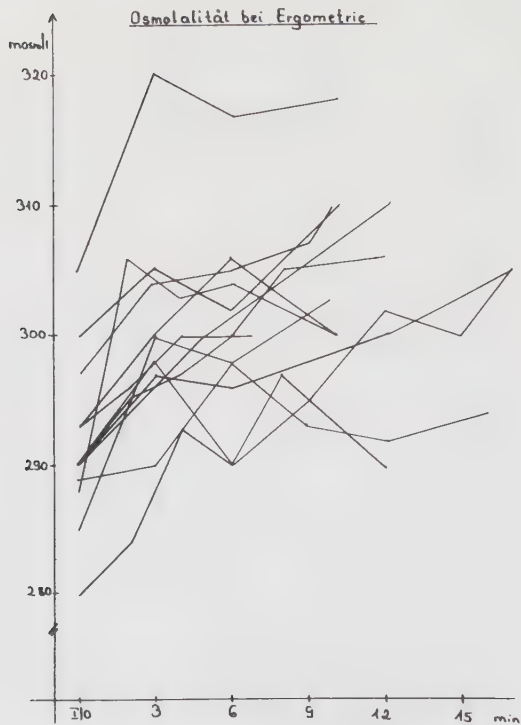


Abb. 5 Osmolalität während der Ergometrie bei Patienten

Die Osmolalität steigt ebenfalls während des Versuches kontinuierlich an.

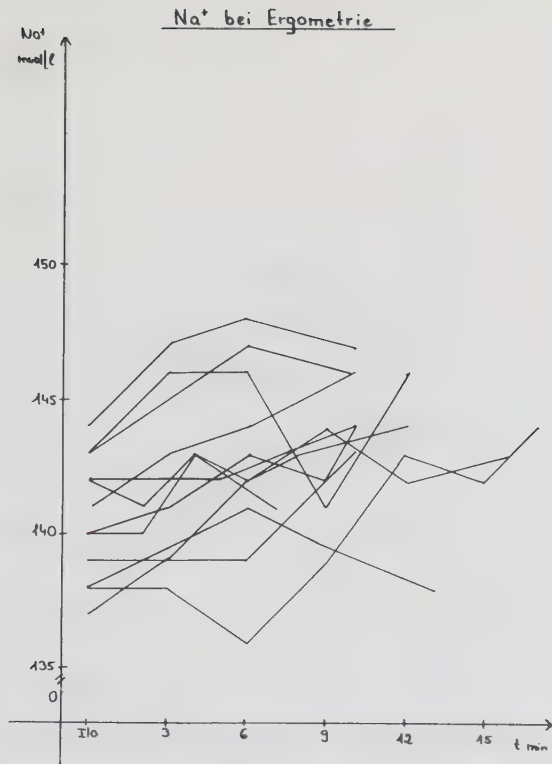


Abb. 6 Na^+ -Konzentration während der Ergometrie bei Patienten

Auch die Serumnatriumkonzentration steigt während der Ergometrie an.

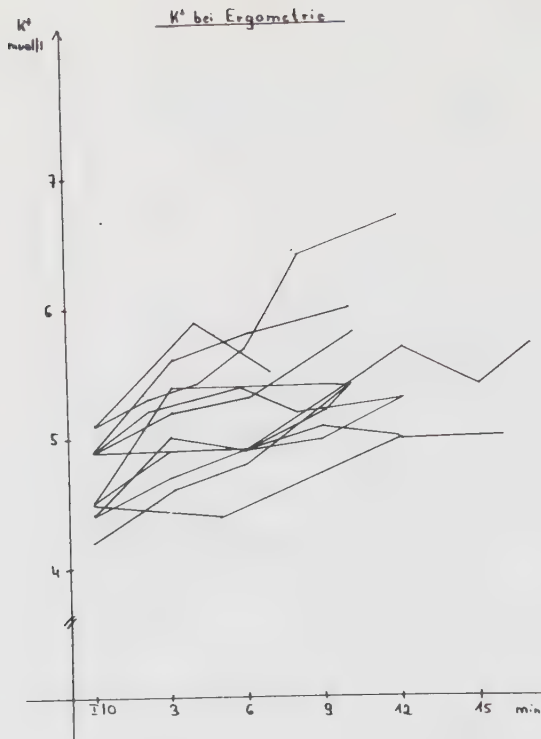


Abb. 7 K^+ -Konzentration während der Ergometrie bei Patienten

Auch in der Kaliumkonzentration erfolgt ein Anstieg während der Ergometrie.

Nach Volumensubstitution zeigen sich folgende Bilder:

ADH bei Ergometrie mit und ohne H₂O-Substitution

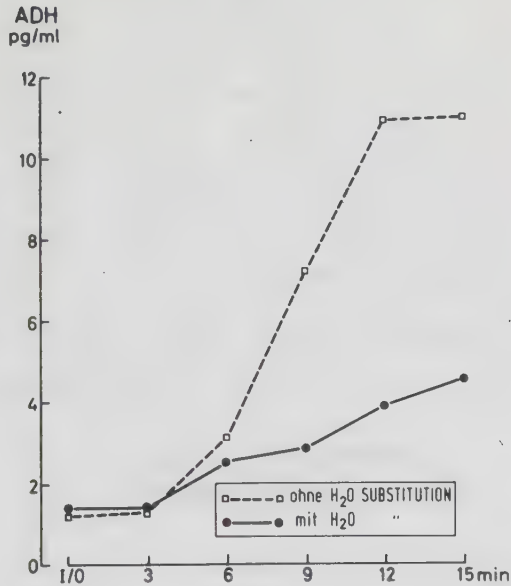


Abb. 8 ADH mit und ohne H₂O-Substitution

Tabelle 2: ADH in pg/ml während der Ergometrie

ohne H₂O-Substitution

Proband	I/O	1	2	3	4	5
M.	1,0	0,6	0,7	1,2	1,8	3,6
J.	1,9	1,2	2,2	3,2	2,4	3,1
E.	0,8	0,6	0,7	-	1,7	0,9
He.	0,4	2,0	9,6	21,9	45,7	40,4
Ho.	1,9	2,1	2,2	2,4	3,1	7,1
x	1,2	1,3	3,1	7,2	10,9	11,0
SD	0,7	0,7	3,7	9,9	19,5	16,6
SEM	0,3	0,3	1,7	4,4	8,7	7,4

Tabelle 2

ADH in pg/ml während der Ergometrie

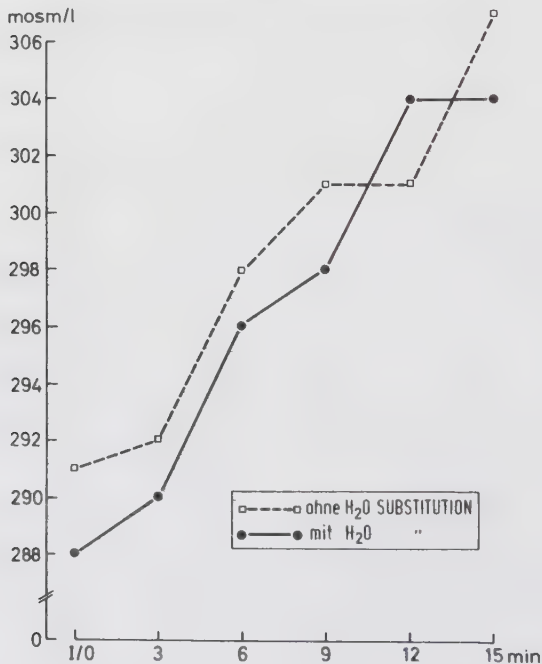
mit H₂O-Substitution

Proband	I/O	1	2	3	4	5
M.	1,3	0,5	1,4	0,9 ⁺	2,4	1,9
J.	4,7 ⁺	2,2	3,2	2,5	2,4	2,5
E.	0,6	1,0	1,5	1,5	3,8	0,7
He.	2,6	2,0	5,0	5,8	8,8	10,9
Ho.	0,7	1,1	1,2	1,4	1,8	6,6
x	1,3	1,4	2,5	2,8	3,8	4,5
SD	0,9	0,7	1,6	2,1	2,9	4,2
SEM	0,5	0,3	0,7	1,0	1,3	1,9

+ nicht berücksichtigt

Im Vergleich beider Serien zeigt sich, daß der ADH-Anstieg ohne H₂O-Substitution höher ist als der nach teilweisem Volumenausgleich.

Osmolalität bei Ergometrie
mit und ohne H₂O-Substitution



Der Anstieg der Osmolalität ist in beiden Fällen gleich groß.

Na⁺-Werte bei Ergometrie
mit und ohne H₂O-Substitution

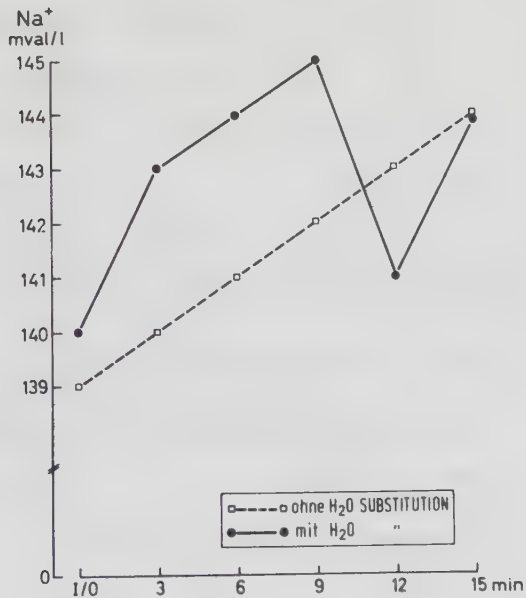


Abb. 10 Na⁺ mit und ohne H₂O-Substitution

Hier findet sich, ebenso bei der K⁺-Konzentration kein Unterschied in beiden Versuchserien.

3. Carotis-Angiographien

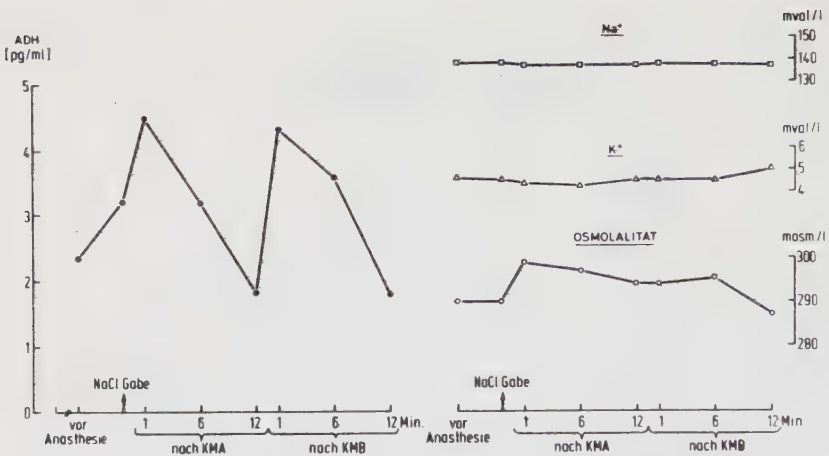


Abb. 11 ADH, Na⁺, K⁺ und Osmolalität bei Carotis-Angiographien

Tabelle 3 ADH in pg/ml bei Carotis-Angiographien

Entnahmen: 1 = vor Anästhesie
 2 = nach NaCl-Gabe
 3 = 1 Minute nach Kontrastmittel A
 4 = 6 Minuten " " A
 5 = 12 " " " A
 6 = 1 Minute " " B
 7 = 6 Minuten " " B
 8 = 12 " " " B

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
M.	1,7	1,9	2,2	2,7	1,9	2,7	1,1	1,8
W.	-	1,3	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	-
Sp.	1,8	-	9,6	4,7	-	-	-	-
B.	2,5	6,9	-	4,2	2,4	-	-	-
G.	3,5	-	5,3	3,3	-	9,1	8,6	-
x	2,4	3,2	4,5	3,2	1,8	4,3	3,6	1,8
SD	0,8	2,9	3,9	1,5	0,7	4,2	4,3	-
SEM	0,4	1,7	1,9	0,7	0,4	2,5	2,5	-

Bereits nach NaCl-Injektion erhöht sich das ADH um 1 pg/ml (Basalwert: $2,4 \pm 0,4$ pg/ml). 1 Minute nach Kontrastmittelgabe steigt es auf $4,5 \pm 1,9$ pg/ml, also auf den doppelten Wert an, um dann kontinuierlich abzufallen, bis es 12 Minuten nach der Injektion sogar unter dem Ausgangswert liegt. Bei erneuter Kontrastmittelinjektion erreicht ADH wiederum die Höhe des ersten Anstiegs, dann fällt der Spiegel wie bei der ersten Gabe kontinuierlich ab. Eine Signifikanz konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n = 5$) nicht berechnet werden, da nicht in allen Fällen die vorher beschriebenen Blutentnahmen erfolgten. Na^+ und K^+ sind während der Angiographie unverändert. Die Osmolalität bleibt bei NaCl-Gabe unverändert, sie steigt 1 Minute nach Kontrastmittel-Injektion von 290 mosm/l auf 299 mosm/l an. (Osmolalität des Kontrastmittels: 1340 mosm/l) Bei der 2. Injektion ist der Anstieg der Osmolalität geringer (294 mosm/l).

4. Operationsstress

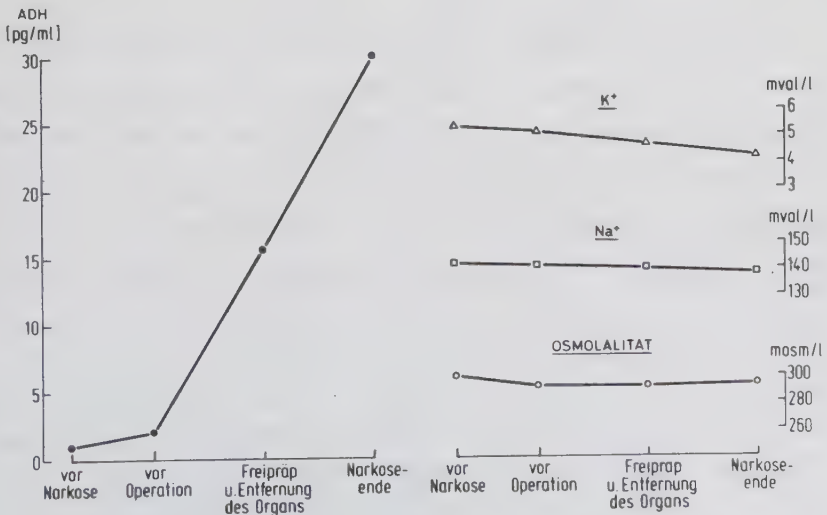


Abb. 12 ADH, Na^+ , K^+ und Osmolalität bei Operation

Tabelle 4

ADH in pg/ml bei Strumektomien

Blutentnahmen: 1 = vor Narkose

2 = vor Operation, ca.30 Minuten nach Narkosebeginn

3 = Freipräparation und Entfernung des Organs

4 = nach Beendigung der Narkose

Patient	1	2	3	4
F.	0,5	0,7	8,9	6,1
St.	0,9	1,0	1,3	65,3
Fi.	1,9	3,4	0,7	20,7
D.	-	9,6	9,0	54,8
Ca.	6,7 ⁺	1,6	59,9	21,7
L.	-	3,0	41,0	25,4
P.	0,4	1,3	3,6	7,7
M.	-	0,5	6,6	128 ⁺
Pa.	1,9	0,5	9,6	42,8
x	1,1	2,4	15,6	30,6
SD	0,8	2,9	20,6	21,6
SEM	0,3	1,0	6,5	7,6

+ nicht berücksichtigt

Vor der Operation steigt der ADH-Spiegel nur sehr gering an (Basalwert: $1,1 \pm 0,3$ pg/ml, vor Operation: $2,4 \pm 1,0$ pg/ml), es folgt ein starker Anstieg auf das 15-fache des Basalwertes bei Freipräparation und Entfernung des Organs. Am Ende der Anästhesie findet sich ein erneuter, noch höherer Anstieg ($30,6 \pm 7,6$ pg/ml). Na^+ , K^+ und Osmolalität verändern sich während der gesamten Operation nicht signifikant.

5. Versuche mit konstanter Winkelbeschleunigung

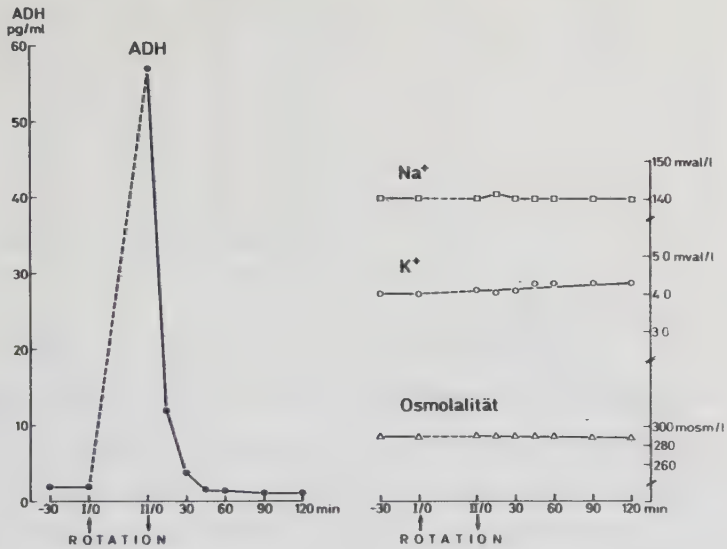


Abb. 13 ADH, Na⁺, K⁺ und Osmolalität während des Drehversuchs

Tabelle 5 ADH in pg/ml vor und nach dem Drehversuch

Proband	-30	I/0	II/0	15	30	45	60	90	120
H.	1,0	1,9	70,3	11,2	2,2	1,9	1,3	1,3	1,3
D.	0,7	0,8	8,6	1,7	0,9	0,7	0,7	0,7	0,4
Dö.	1,3	0,4	87,9	18,9	9,0	0,8	1,1	0,8	0,6
L.	0,2	0,5	90,1	26,3	1,5	1,2	1,0	0,2	0,9
W.	1,1	0,5	79,0	21,9	8,9	3,6	1,2	1,1	0,6
A.	0,6	0,4	21,4	2,2	0,8	0,9	0,6	0,3	0,3
S.	0,9	0,5	40,6	9,8	3,3	1,4	0,7	0,9	0,4
G.	1,2	0,5	44,4	4,1	1,1	0,5	0,8	0,6	0,6
Sch.	1,0	0,7	17,2	6,9	0,7	0,8	0,6	0,4	0,5
M.	0,4	0,2	57,2	9,5	5,1	1,6	1,9	0,6	1,0
R.	0,5	0,2	45,2	5,3	2,5	1,2	1,0	0,9	0,8
Schw.	1,1	3,8	70,6	17,6	4,2	2,6	1,8	1,2	3,2
V.	1,9	13,2 ⁺	73,4	24,4	10,8	0,9	2,6	0,3	0,2
B.	1,5	3,9	113,6	12,7	4,2	0,3	0,7	1,6	2,0

Tabelle 5 Forts.

Proband	-30	1/0	II/0	15	30	45	60	90	120
H.	35,6 ⁺	3,9	64,4	18,0	5,9	2,9	0,9	0,4	0,5
Schö.	0,5	0,3	16,8	7,1	0,2	0,9	1,3	1,9	0,5
Schu.	3,9	1,0	55,5	3,7	2,1	0,8	0,4	0,5	0,3
Schwe.	13,7	12,7	72,4	17,6	5,8	1,9	6,8	2,5	4,5
x	1,9	1,9	57,1	12,2	3,8	1,4	1,4	0,9	1,0
SD	3,2	3,1	28,8	7,8	3,2	0,9	1,5	0,6	1,1
SEM	0,8	0,8	6,8	1,9	0,8	0,2	0,3	0,2	0,3

+ nicht berücksichtigt

Abbildung 13 zeigt einen mittleren Anstieg der ADH-Konzentration auf das ca. 60-fache des Basalwertes unmittelbar nach dem Drehende. Na^+ , K^+ und Osmolalität weisen während des gesamten Versuches keine signifikanten Änderungen auf. Der biologischen Halbwertszeit von ca. 7 Minuten entsprechend liegt der ADH-Spiegel nach 45 Minuten wieder in Höhe des Ausgangswertes.

6. Versuche mit optokinetischer Reizung

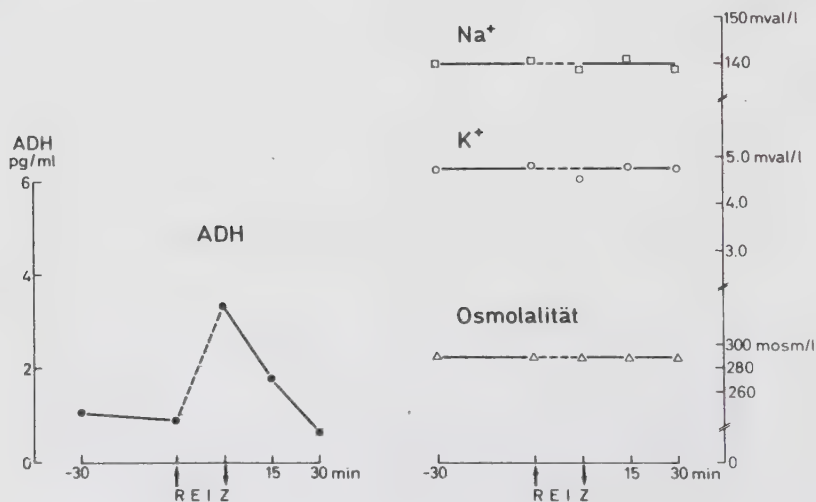


Abb. 14 ADH, Na^+ , K^+ und Osmolalität während des Versuchs mit optokinetischer Reizung

Tabelle 6

ADH in pg/ml beim Versuch mit dem
optokinetischem Reiz

Proband	-30	I/O	II/O	15	30
Kr.	0,4	0,6	2,7	1,7	0,6
E.	0,7	0,8	1,9	1,8	0,3
Z.	1,4	0,7	2,1	0,9	0,5
F.	0,5	0,6	3,3	1,7	0,5
M.	2,4	1,7	6,7	3,0	1,4
x	1,1	0,9	3,3	1,8	0,7
SD	0,8	0,4	1,9	0,8	0,4
SEM	0,4	0,2	0,9	0,3	0,2

In dieser Versuchsreihe ergibt sich für die ADH-Freisetzung ein prinzipiell ähnliches Bild wie bei den Drehstuhlversuchen mit konstanter Winkelbeschleunigung. Der ADH-Anstieg ist allerdings wesentlich geringer (Maximalwert 3 pg/ml). Na^+ , K^+ und Osmolalität bleiben während des Versuchs unverändert.

7. Stress-Grading

Die Analyse der Daten ergibt bei den 6 Probanden unterschiedliche individuelle Verläufe des ADH-Spiegels; folgende Einzelbilder sollen dies verdeutlichen.

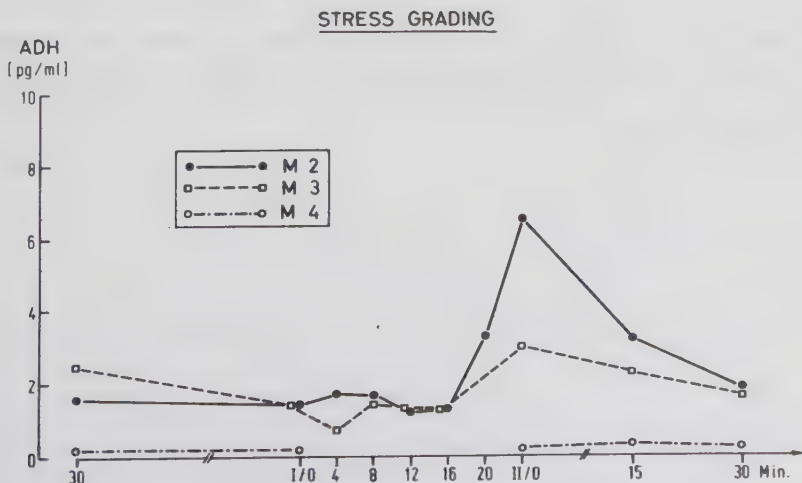


Abb. 15 Stress-Grading Proband D

D. zeigt den höchsten Anstieg von ADH in Stadium M/II B, in M/III ist die ADH-Freisetzung nur halb so groß. Bei den Zwischenentnahmen steigen die Werte erst bei der letzten Entnahme vor Drehende an. Die Werte von M/IV, dem Stadium der freien Kinetose, wurden aus der Versuchsserie 1 (Versuche mit konstanter Winkelbeschleunigung) übernommen dementsprechend fehlen die Zwischenentnahmen.

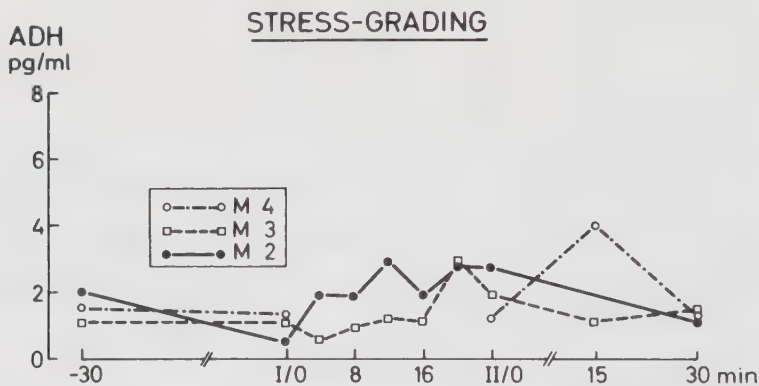


Abb. 16 Stress-Grading Proband K.

Der höchste Anstieg findet sich in M/IV, und zwar erst 15 Minuten nach Drehende. In M/III ist das ADH in der letzten Abnahme vor Drehende erhöht, während es in M/II B bereits nach der ersten Zwischenabnahme ansteigt. Die höchsten ADH-Werte in M/III und M/II B entsprechen sich.

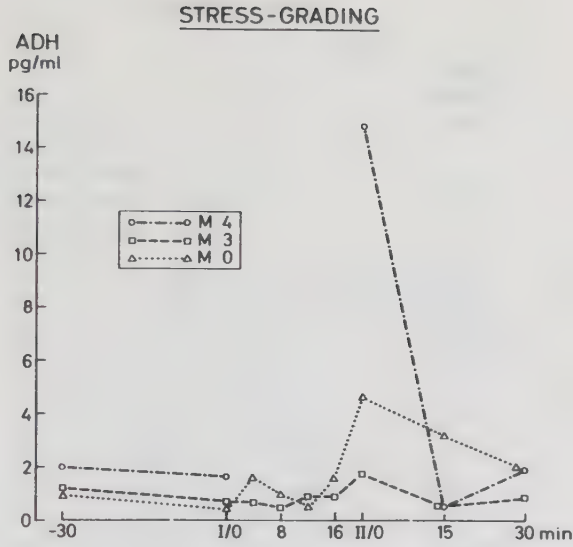


Abb. 17 Stress-Grading Proband E.

E. zeigt bereits in M/O einen Anstieg des ADH auf das 10-fache des Ausgangswertes. Dagegen ist die ADH-Freisetzung in M/III wesentlich geringer; in M/IV wurden hohe ADH-Spiegel gefunden.

STRESS-GRADING

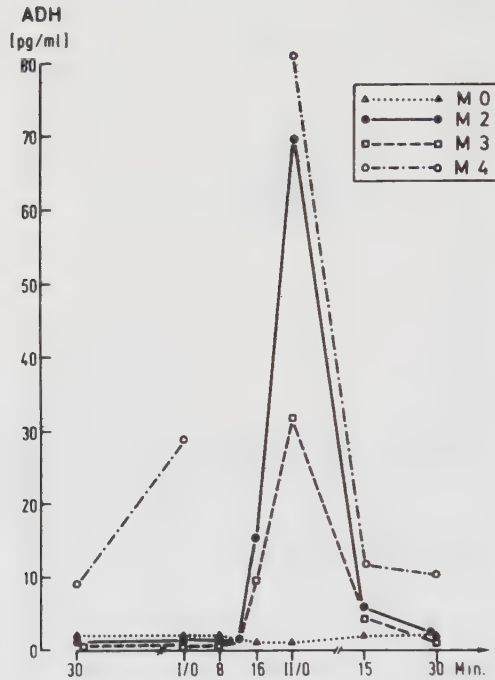


Abb. 18 Stress-Grading Proband N.

In M/0 ist kein Anstieg nachweisbar, in M/II B dagegen ein Anstieg auf das 70-fache des Ausgangswertes. In M/III wird die Hälfte des ADH-Wertes von M/II B erreicht, in M/IV schließlich ist der höchste, nämlich der 80-fache Wert, verglichen mit dem basalen Spiegel, nachweisbar.

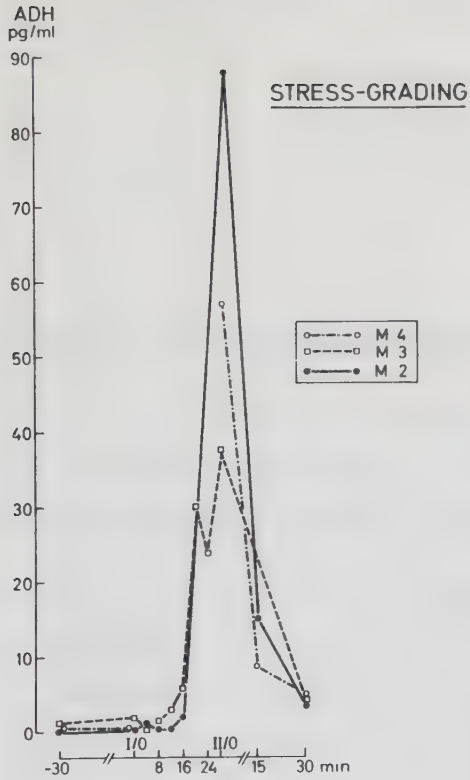


Abb. 19 Stress-Grading Proband M.

M. zeigt in M/II B den höchsten Anstieg, verglichen mit M/III (40 %) und M/IV (65 %).

STRESS-GRADING

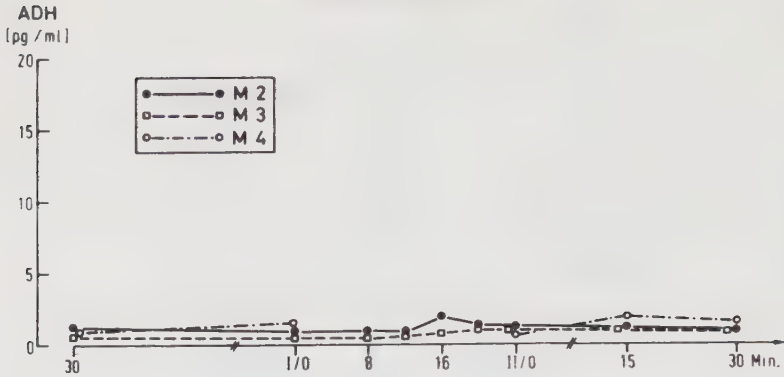


Abb. 20 Stress-Grading Proband H.

H. zeigt in keinem Stadium einen Anstieg von ADH. Er wurde daher bei der Zusammenfassung nicht berücksichtigt.

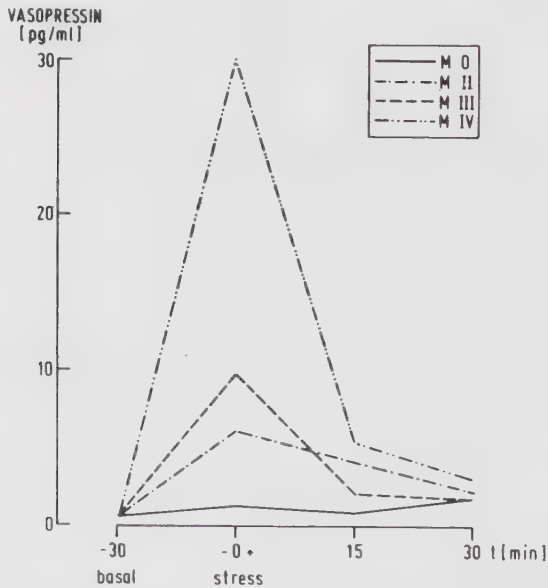


Abb. 21 Zusammenfassung der 5 Probanden

Labelle 7 Zusammenfassung der 5 Probanden des Stress-Grading-
Versuchs

ADH in pg/ml

	Basalwert	"Max.Stress"	15 min.	30 min.nach Drehende
M/O	1,4	1,2	2,7	2,2
M/II B	1,1	6,0	-	2,3
M/III	1,2	7,8	2,1	1,9
M/IV	1,0	31,0	5,2	3,8

Abbildung 21 zeigt, daß die Höhe der ADH-Ausschüttung zu allen Stadien der Kinetoseeinteilung positiv korrelierbar ist, wenn die Werte unmittelbar nach Drehende nicht berücksichtigt werden. Als höchste ADH-Werte wurden hier die letzten Proben während der Drehphase genommen. Der Basalwert setzt sich aus den Mittelwerten der ADH-Konzentrationen 30 Minuten und unmittelbar vor Drehbeginn zusammen. In M/O läßt sich kein Anstieg nachweisen, in M/II B ein Anstieg auf das 5-fache des Basalwertes, in M/III auf das ca. 7-fache und in M/IV schließlich auf das 30-fache des Ausgangswertes.

Auch bei dieser Versuchsserie bleiben Na^+ , K^+ und Osmolalität unverändert.

8. Medikamenten-Testung

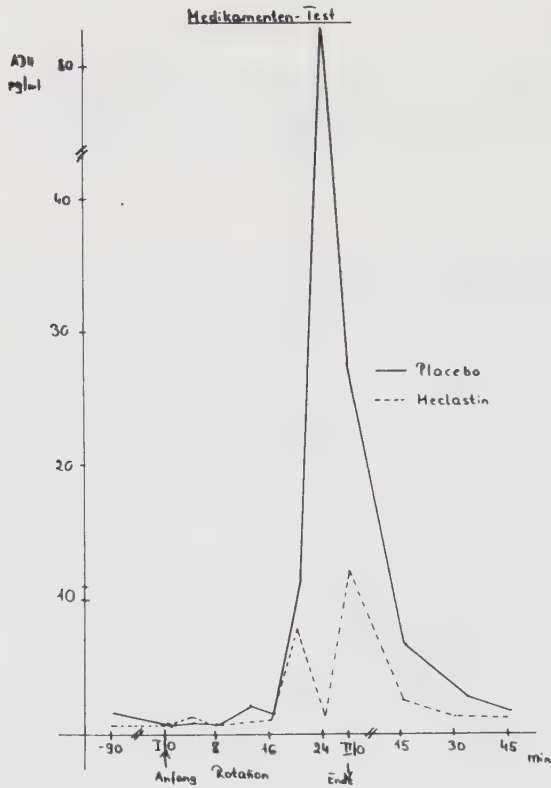


Abb. 22 ADH-Werte nach Placebo- und Clemastin-Gabe

Tabelle 8 ADH in pg/ml beim Medikamenten-Versuch

Placebo-Gabe

Proband	-90	1/0	1	2	3	4	5	6	11/0	15	30	45
Sch.	1,2	1,5	1,5	0,1	5,0	-	-	-	26,1	2,7	0,2	1,
St.	1,9	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	10,9	82,9	48,3	11,5	6,0	2,
Kr.	1,6	0,4	1,0	1,2	1,0	2,5	-	-	8,7	4,7	1,8	1,
X	1,6	0,7	0,9	0,5	2,0	1,3	10,9	82,9	27,7	6,3	2,7	1,

Clemastin-Gabe

Proband	-90	I/O	1	2	3	4	5	6	II/O	15	30	45
Sp.	0,2	0,4	0,9	0,7	0,6	1,1	14,3	-	27,8	2,7	2,0	1,5
Gr.	1,0	0,8	1,7	1,3	1,6	1,8	0,9	1,3	9,6	1,4	1,2	1,2
Be.	0,4	0,2	0,4	0,1	0,6	0,2	-	-	9,7	3,1	0,5	0,8
x	0,5	0,4	1,0	0,7	0,9	1,0	7,6	1,3	11,8	2,4	1,2	1,2

SD und SEM wurden wegen der niedrigen Fallzahl nicht berechnet.

Nach Clemastin-Applikation ist der ADH-Spiegel sehr viel niedriger als nach einem Placebo. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n = 3$) ist eine Signifikanzberechnung nicht möglich. Na^+ , K^+ und Osmolalität bleiben unverändert.

E) Diskussion

I. Die ADH-Sekretion beim K-L-T-Test

1. Bisherige Ergebnisse bei emotionalem Stress

Es wurde wiederholt gezeigt, daß emotionaler Stress einen Anstieg des ADH und eine Hemmung der Diurese erzeugen kann. So fanden Rydin und Verney 1938 (64) sowie O'Connor und Verney 1945 (17, 18) 2 verschiedene Formen einer Antidiurese nach emotionalem Stress bei hunden. Eine Form dieser Diuresehemmung war gekennzeichnet durch einen sehr raschen Beginn, ein rasch erreichtes Maximum (90 sec) und die prinzipielle Ähnlichkeit mit der Antidiurese nach schneller Kompression der Nierenarterie bzw. nach Gabe hoher Dosen Adrenalin. Bei der zweiten Form kam es zu einer langsamen Diuresehemmung mit einem Maximum nach 8 Minuten. Hier war eine vergleichbare Antwort nach i.v. Injektion von ADH oder aber nach Denervierung der Nieren und Nebennieren zu erzielen. 1973 untersuchten Thompson et al. die ADH-Freisetzung bei Ratten, die folgendem Versuch ausgesetzt waren (73): Die Tiere mußten von einer sog. "Schockkammer" über einen Verbindungsgang möglichst schnell in ihren Käfig gelangen. Nach 3 Versuchen wurden ihnen in der Schockkammer Elektroschocks mit einer Stärke von 0,25 bis 1,0 mA versetzt. Nach dem Experiment wurde Blut aus dem Augenplexus entnommen und ADH im Bioassay bestimmt. Dabei zeigte sich ein Anstieg des ADH, der positiv mit der Stärke des Elektroschocks korreliert war. Khambatta et al (42) bestimmten 1974 ADH im RIA bei Patienten, die über ein Atemgerät mit positivem Druck beatmet wurden. Dabei fand sich ein Anstieg des ADH von $4,0 \pm 2,0 \mu\text{U/ml}$ (Ausgangswert) auf $18,0 \pm 4,0 \mu\text{U/ml}$ während der Beatmung mit Überdruck. Die Autoren erklärten die Erhöhung des ADH-Spiegels durch die Angst der bewußtseinsklaren Patienten aufgrund der Abhängigkeit von einem mechanischen Atemgerät.

1975 schließlich wurde von Wagner et al (78) bei Probanden, bei denen durch eine Farbenplatte Stress erzeugt wurde, ein ADH-Anstieg im 35 % im RIA gemessen, wobei die hohen Basalwerte (15 - 20-fache der heute generell anerkannten Normwerte) allerdings Zweifel an der methodischen Exaktheit gerechtfertigt erscheinen lassen.

2. eigene Ergebnisse

Emotionen wie Angst, Schrecken, Freude sind an die Spontaneität und Einmaligkeit eines Erlebnisses gebunden und in einem Versuch kaum auszulösen. Es wurde deshalb versucht, mit dem K-L-T-Test einen mentalen Stress zu erzeugen. Dabei sollte durch die große Anzahl der Aufgaben und die knapp bemessene Zeit für deren Lösung die Voraussetzung für eine psychische Belastung im Sinne eines Stress geschaffen werden. Am Verhalten der Versuchspersonen konnten allerdings keinerlei Stressanzeichen abgelesen werden (z.B. Unruhe, Nervosität, Beschleunigung der Herzfrequenz und Atmung etc.). Die gemessenen ADH-Spiegel sind unverändert von $1,2 \pm 0,2$ pg/ml vor Versuchsbeginn und $1,1 \pm 0,3$ pg/ml nach Versuchsende. Dieses Ergebnis des Tests lag wahrscheinlich begründet in dem Wissen der Probanden, daß der Erfolg (vollständiges und richtiges Lösen aller Aufgaben) bzw. der Mißerfolg mit keiner Belohnung bzw. Bestrafung verbunden war. Es fehlte die Angst vor dem Versagen, sowie der Antrieb, das Ziel unbedingt zu erreichen. Damit wurde in diesem Versuch die ADH-Ausschüttung nicht bei Stress gemessen, sondern bei einem Konzentrations- und Denkvorgang, den dieser Test auf jeden Fall abverlangte.

II. Die ADH-Sekretion bei der Ergometrie

1. Freisetzung von ADH bei körperlicher Arbeit

aufgrund der Untersuchungen an 12 Patienten konnte festgestellt werden, daß der ADH-Spiegel im Plasma während der Belastung kontinuierlich bis zu einem Maximalwert am Ende des Versuches anstieg. Ebenso kontinuierlich stiegen im Plasma die Werte von Na^+ , K^+ und Osmolalität an. Es gibt im wesentlichen 3 verschiedene Faktoren, die bei der Freisetzung von ADH während einer körperlichen Belastung von Bedeutung sind:

1. Durch den zunächst isotonen, später hypotonen Schweißverlust wird der Organismus hyperten dehydriert. Die Plasmaosmolalität steigt an und die Osmorezeptoren werden stimuliert; ADH wird ausgeschüttet. (77)
2. Da das Blut bei körperlicher Arbeit vermehrt in die Muskulatur strömt, entsteht eine intrathorakale Hypovolämie mit Stimulation der Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof (77). Durch Afferenzen über den N.vagus wird schließlich die Neurohypophyse zur ADH-Freisetzung aktiviert.
3. Schließlich könnte der Stress, den eine starke körperliche Belastung für den Organismus darstellt, ebenfalls zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung führen (4).

Es ist äußerst schwierig, einen Versuchsaufbau zu finden, der eine Trennung dieser 3 Auslösemechanismen ermöglicht. Dies mag auch der Grund für die unterschiedliche Bewertung des Stress bei der körperlichen Belastung durch verschiedene Autoren sein. (4, 14, 64, 67)

2. Bisherige Ergebnisse

In zahlreichen Arbeiten wurde festgestellt, daß nach harter körperlicher Arbeit die Konzentrationen von Plasma- Na^+ , K^+ und -Proteinen

aufgrund der Hämokonzentration zunehmen. (2, 6, 7, 20, 43, 81) Rydin (64), O'Connor (18) und Klisiecki (45) fanden, daß eine körperliche Belastung mit einer Antidiurese verbunden ist, und führten dies weniger auf eine Änderung der Plasmaosmolalität und des Blutvolumens zurück, als vielmehr auf einen ADH-Anstieg infolge des emotionalen Stress, den die körperliche Anstrengung darstellt. 1951 zeigten Chalmers und Lewis (14), daß emotionelle Faktoren und ischämischer Muskelschmerz eine Antidiurese erzeugten, wie sie nach i.v.Gabe von ADH erzielt wurde. Kozlowski et al (47) untersuchten 1967 das Verhalten von ADH im Bioassay und stellten nach 20-minütiger Ergometrie eine signifikante Erhöhung des ADH-Spiegels fest, die sie aus dem Anstieg der Plasmaosmolalität bei intrathorakaler Hypovolämie erklärten. Jüngste Untersuchungen von Beardwell (4) ergaben bei der Fahrradergometrie (5 Probanden) einen Anstieg des ADH bei lediglich 2 Versuchspersonen. Turnübungen (Treppensteigen) bewirkten eine Erhöhung des ADH auf $13,2 \pm 16,2$ pg/ml (Basalwert: 5 pg/ml), die Plasmaosmolalität stieg dabei ebenfalls an. Beardwell führt die vermehrte ADH-Freisetzung auf den Stress, nicht jedoch auf die Dehydratation zurück.

3. Eigene Ergebnisse

Nach den Untersuchungen an 12 Patienten und unter Berücksichtigung der bisher ermittelten Ergebnissen in der Literatur bestehen kaum Zweifel, daß vor allem die beiden erstgenannten Stimuli, Dehydratation und Hypovolämie auf die ADH-Sekretion wirken. Um die Stärke des Faktors Stress beurteilen zu können, wurde der Ergometrieversuch mit einer Volumensubstitution wiederholt. 5 Probanden wurden mit und ohne Volumenausgleich der Belastung unterworfen. Damit sollte ein Vergleich der ADH-Ausschüttung mit und ohne Substitution möglich sein. Ziel des Versuchs war, die Plasmaosmolalität konstant zu halten, um

den Stimulus "Dehydratation" für die ADH-Freisetzung auszuschalten. Dies gelang jedoch nicht vollständig; trotz des Volumenersatzes von durchschnittlich 300 ml stiegen Plasmaosmolalität, $-Na^+$ und $-K^+$ um den nahezu gleichen Betrag an wie ohne Substitution. Damit ist die Dehydratation als Auslösefaktor für die ADH-Sekretion in beiden Versuchen etwa gleich geblieben. Es fällt allerdings auf, daß der ADH-Anstieg bei der Serie mit partiellem Volumenausgleich wesentlich geringer ist. Eine mögliche Erklärung wäre, daß durch Zufuhr von Flüssigkeit die intrathorakale Hypovolämie etwas ausgeglichen ist und damit weniger ins Gewicht fällt: der zweite mögliche Stimulus für die ADH-Freisetzung ist so eliminiert. Der Faktor "Stress" war in beiden Durchgängen gleichbleibend.

Bei Vergleich der Werte, die bei der Ergometrie erhalten wurden, mit denen der Drehstuhlversuche, liegt folgender Schluß nahe: bei den "Drehstuhlversuchen" war der ADH-Anstieg positiv mit der Stress-Stärke korreliert; diesem Faktor Stress kommt bei der ADH-Freisetzung während der Ergometrie dagegen keine besondere Bedeutung zu.

III. Die ADH-Sekretion bei operativem Stress

Die Untersuchungen sowohl bei Carotis-Angiographien, als auch bei Operationen befassen sich mit dem Verhalten der ADH-Sekretion bei operativem Stress. Der psychische und somatische Stress ist bei der Carotis-Angiographie im Vergleich zu dem bei Operationen gering. Allerdings wurden bei den Operationen eine Reihe von Medikamenten verwandt, die die ADH-Freisetzung beeinflussen könnten, während bei der Angiographie die ADH-Ausschüttung nur vom Kontrastmittel - oder eben vom Stress - abhängt.

1. Die ADH-Freisetzung bei der Carotis-Angiographie

Die beiden Sekretionsmaxima im ADH-Diagramm, die mit der Injektion des hyperosmolaren Kontrastmittels zusammenfallen ($4,5 \pm 1,9$ pg/ml bei der 1. Injektion, $4,2 \pm 2,4$ pg/ml bei der 2. Injektion, Ausgangswert: $2,3 \pm 0,4$ pg/ml) sind mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Erhöhung der Plasmaosmolalität bedingt. Nach der Osmorezeptortheorie von Verney (57), die durch Untersuchungen von Jewell und Olsson (57) bestätigt wird, ist nach Infusion von hypertonen Salzlösungen in die A.Car.int. die ADH-Ausschüttung vermehrt. Die Erhöhung der Osmolalität im Carotis-Blut führt über eine damit verbundene Stimulierung von hypothalamischen Osmorezeptoren via Neurohypophyse zur ADH-Freisetzung.

Interessant ist dabei die Fragestellung, in wie weit der Stress, den die Funktion der A.Car.int. darstellt, für die Erhöhung des ADH-Spiegels verantwortlich ist. Der Anstieg des ADH nach Gabe isotoner NaCl-Lösung sofort nach Punktion der Arterie ist deutlich: nach NaCl-Gabe $3,2 \pm 1,7$ pg/ml. Die Plasmaosmolalität bleibt hierbei unverändert, der Anstieg kann daher nicht über eine Aktivierung der Osmorezeptoren erklärt werden. Die Patienten bekommen außer einem Lokalanästhetikum

(Novocain^R, beeinflusst die ADH-Ausschüttung nicht (26)), keine Medikamente verabreicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei der Carotis-Angiographie 2 Stimuli von Bedeutung sind:

- a) der psychische und somatische Stress bei der Punktion der Arterie, der einen verhältnismäßig geringen ADH-Anstieg verursacht
- b) ein osmotischer Stimulus durch Gabe des hyperosmolaren Kontrastmittels, der eine stärkere ADH-Freisetzung bewirkt.

2. Die ADH-Freisetzung bei Operationen

Das Spektrum der Medikamente, welche die ADH-Freisetzung beeinflussen, ist kaum übersehbar und umfaßt Substanzen wie Acetylcholin (1, 79), Barbiturate (9), Anästhetika wie Äther (31) oder Halothan (58), Morphin und Morphinderivate wie Methadon, Levorphanol, Fentanyl (8, 25, 29, 36, 37, 44). Damit kommt bei den Strumektomien vor allem Fentanyl als Medikament, das eine Erhöhung des ADH-Spiegels bewirken könnte, in Frage. Muskelrelaxantien sowie Pyridostigmin haben keinen Einfluß auf die ADH-Sekretion, da sie aufgrund ihres quaternären N-Atom nur schlecht die Blut-Hirn-Schranke penetrieren können. Es ist kaum möglich bei Operationen den Medikamenten-Effekt vom Effekt des chirurgischen Stress auf die ADH-Sekretion abzutrennen. Die Wirkung der anästhetisch und analgetisch wirksamen Dosen oben genannter Drogen auf den ADH-Spiegel ist geringer, als es aufgrund von Tierversuchen zu erwarten war. So fanden Oyamata et al (58) bei 15 Patienten nach verschiedenen Operationen 30, 60 und 90 Minuten nach Halothananästhesie einen kontinuierlichen Anstieg von ADH, der auf die Halothanwirkung zurückgeführt wurde. Dagegen scheint die bei diesen Patienten 10 Minuten nach Operationsbeginn gemessene sprunghafte Erhöhung des ADH-Spiegels auf das 7,5-fache eine direkte Folge

des chirurgischen Stress zu sein. Die Prämedikation, die mit Pheno-barbital, Atropin und Pethidin erfolgte, hatte keinerlei Wirkung auf den ADH-Spiegel. Nach jüngsten Untersuchungen von Philbin et al (60) zeigt sich, daß Morphin in anästhetisch wirksamen Dosen das Plasma-ADH nicht signifikant erhöht. Die Autoren bestimmten ADH im RIA während eines kardiopulmonalen Bypass. Sie stellten einen Anstieg während des Eingriffs fest, der durch den operativen Stress erklärt scheint, da die Plasma-Osmolalität und $-Na^{+}$ sowie der Blutdruck konstant bleibt.

Auch bei den 9 Strumektomien veränderten sich Plasma- Na^{+} , $-K^{+}$ und -Osmolalität nicht signifikant, so daß eine Erhöhung von ADH durch Änderung dieser Parameter ausgeschlossen werden konnte. Der Blutdruck wurde ebenfalls konstant gehalten. Damit fällt die Aktivierung der Barorezeptoren im Aortenbogen und Carotissinus infolge einer arteriellen Hypotension als Stimulus für die ADH-Freisetzung weg (77).

Es zeigt sich, daß vor Operationsbeginn, nach Gabe der Narkotika der ADH-Spiegel nur geringfügig ansteigt. ($2,4 \pm 1,0$ pg/ml, Ausgangswert: $1,1 \pm 0,3$ pg/ml) Bei Freipräparation und Entfernung des Organs steigt der ADH-Wert auf das 15-fache an. Dieser hohe Anstieg kann nur auf den somatischen Stress dieses Eingriffs zurückgeführt werden. Nach Beendigung der Narkose steigt der ADH-Spiegel sogar auf das 30-fache des Ausgangswertes an. Zunächst wurde überlegt, ob dies auf die Wirkung des Morphinantagonisten Naloxon zurückzuführen sei. Bisher durchgeführte Untersuchungen ergaben allerdings, daß Morphinantagonisten wie z.B. Nalorphin in bereits $1/3$ -äquivalenten Morphindosen den anti-diuretischen Effekt des Morphins und seiner Analoga zu antagonisieren vermögen, und daß sie selbst keine ADH-Freisetzung bewirken. (80,29) wäre die hohe ADH-Ausschüttung während der Operation durch Pentanyl bedingt, so müßte jetzt nach Gabe von Naloxon der ADH-Spiegel wieder

auf seinen Normalwert absinken. Außerdem zeigen die 6 Patienten, deren Narkoseausleitung ohne Naloxon erfolgte, hinsichtlich ihrer ADH-Sekretion vergleichbare Werte wie Patienten mit Naloxongabe. Dies sind Hinweise dafür, daß der gemessene hohe ADH-Spiegel nach Narkoseende stressbedingt ist.

Wird unterstellt, daß die Höhe der ADH-Ausschüttung mit der Stärke des Stress ansteigt, könnte aus diesen hohen ADH-Spiegeln gefolgert werden: Bei der Freipräparation der Struma spielt für die ADH-Freisetzung nur der somatische Stress eine Rolle. Die maximale ADH-Ausschüttung nach Beendigung der Narkose weist auf zusätzliche emotionale Faktoren hin.

IV. Die ADH-Sekretion bei den Drehversuchen

1. Erklärung der Kinetose

Die Kinetose ist definiert als ein Syndrom sich vorwiegend vegetativ-nervös manifestierender körperlicher Störungen, welche durch bestimmte physikalische Reize induziert werden (48). Dabei finden sich typischerweise Symptome wie Blässe, kalter Schweiß, Übelkeit und Erbrechen (16, 19, 30, 55, 69). Kinetosen treten nach Einwirken verschiedener Beschleunigungskomponenten auf den menschlichen Organismus auf, insbesondere nach Reizung des Labyrinthorgans (48). Das Gleichgewichtsorgan wird sowohl durch Bewegungen des Körpers als auch durch Bewegungen des Gesichtsfeldes erregt. (55) Der stärkste Stimulus ist der sog. Coriolis-Effekt. Er ist definiert als die Trägheitskraft, die auf einen Körper wirkt, der sich innerhalb eines sich drehenden Bezugssystems in einer zur Drehachse senkrechten Richtung bewegt (55, 61). Die Coriolis-Beschleunigung wird im Versuch dadurch ausgelöst, daß Probanden während des Drehens Kopfbewegungen ausführen (24, 55). Die Auslösung einer Kinetose setzt einen funktionstüchtigen vestibulären Apparat voraus. Prinzipiell kann jeder Proband eine Kinetose bekommen, wenn der auslösende Reiz genügend stark ist und lange genug andauert (35). Dabei ist jedoch noch ungeklärt, ob die vestibulären Rezeptoren, die Bogengänge oder das Otolithenorgan allein oder ob ein Zusammenwirken aller Strukturen für das Zustandekommen der Bewegungskrankheit verantwortlich sind. Es liegen eine Reihe guter Gründe vor, die dafür sprechen, daß die Bogengänge, die auf Winkelbeschleunigung reagieren, für die Kinetoseauslösung verantwortlich sind (54, 55, 56). Die Bewegung des Gesichtsfeldes kann ebenfalls Kinetose-Symptome hervorrufen, allerdings weniger ausgeprägt als bei Mitbewegung des Körpers. Da dieses Phänomen

nicht über eine Stimulierung der Labyrinthorgans zustandekommen kann, wird angenommen, daß die Kinetose durch Reizung der vestibulären Kerngebiete ausgelöst wird. (55, 82) So ist der "Eisenbahn"-Nystagmus, der sich bei den vorliegenden Versuchen mit optokinetischem Reiz erzeugen ließ, lediglich optisch ausgelöst worden. Anatomisch ist die Verbindung zum vestibulärem System dadurch hergestellt, daß im medialem Längsbündel Leitungsbahnen zwischen den Augenmuskelkerngebieten und dem Nucleus vestibularis verlaufen (27). Eine Bewegungskrankheit kann schließlich auch auftreten, wenn die Rotation einer Versuchsperson nach langer Drehperiode plötzlich abgebrochen wird. Als Auslösemechanismus wird das Sistieren des anfänglichen Reizes, an den sich der Proband adaptiert hatte, angesehen. Über den genauen Entstehungsmechanismus herrscht allerdings noch Unklarheit. Manche Autoren sehen die Ursachen in einer zentralen "Fehlinterpretation" des sensorischen Inputs (12), andere glauben, daß der Ursprung in einer Überstimulierung oder Überreizung liegt, was seinerseits zum Überschießen neuronaler Aktivitäten im Gleichgewichtsorgan führt (21).

2. bisherige Ergebnisse

Bereits 1950 untersuchten Stauffer und Errebo-Knudsen (70) als erste den Effekt von Beschleunigungen auf die Nierenfunktion beim Menschen. Sie fanden, daß bei 3 g- und 5 g-Beschleunigungen von 1 Minute Dauer die Diurese abnahm und das spezifische Gewicht des Urins zunahm. 1960 fand Meehan (52) eine Abnahme der Diurese bei allen Probanden, die länger als 10 Minuten mit einer 3 g-Beschleunigung zentrifugiert wurden. Meehan führte diese Antidiurese auf eine vermehrte ADH-Sekretion zurück, bedingt durch eine Hämokonzentration und einer Verschiebung des Blutes vom Thorax in die unteren Extremitäten. Diese Erklä-

rung wurde durch Untersuchungen von Piemme et al (59) und Stauffer (71) unterstützt. Rogge hat dann 1967 einen Anstieg von ADH im Bioassay auf $2,97 \mu\text{U/ml}$ (Normalwert: $1,6 \pm 0,6 \mu\text{U/ml}$) bei g-Beschleunigungen gemessen (63). Auch er erklärte den ADH-Anstieg durch Volumenänderungen infolge Umverteilung des Blutes, und zwar über eine Stimulierung intrathorakaler Dehnungsrezeptoren.

Taylor (72) fand eine Abnahme der Diurese bei der experimentell erzeugten Kinetose. Er konnte die Schwere der Symptome und den Grad der Antidiurese positiv korrelieren. Dies wurde als ein erster Hinweis auf die Graduierbarkeit der ADH-Ausschüttung mit der Stressstärke gewertet. Probanden ohne Kinetose zeigten keine Antidiurese. Die Bewegungskrankheit wurde bei diesen Versuchen durch Drehung mit Kopfeigungen ausgelöst. Taylor erklärte die Antidiurese wie andere Autoren über eine Zunahme der ADH-Sekretion. Ebenfalls eine Art Stress-Grading stellte Knoblock (46) an Piloten auf, wobei er feststellte, daß das Urinvolumen bei Drehstuhlversuchen dann am stärksten abnahm, wenn sich die Piloten während des Versuches erbrannten. 1976 haben dann Keil und Ellis (40) ADH bei g-Beschleunigungen im RIA gemessen. 8 Frauen mußten 17 Tage absolute Bettruhe einhalten. 14 Tage vor und nach Bettruhe wurden sie mit 3 g beschleunigt. Verglichen mit den Ausgangswerten bewirkte die 3 g-Beschleunigung vor Bettruhe einen 20-fachen Anstieg des Plasma-ADH (Ausgangswert vor Drehung: $2,5 \pm 0,6 \text{ pg/ml}$, nach Drehung: $52,4 \pm 18,9 \text{ pg/ml}$). Nach Bettruhe stieg der ADH-Spiegel bei Beschleunigung lediglich auf das 7-fache an.

Alle bisherigen Ergebnisse bestätigten entweder über eine direkte Messung des ADH im Bioassay oder RIA, oder indirekt über eine Volumenabnahme des Urins, daß die ADH-Ausschüttung bei Kinetosen erhöht ist. Im Widerspruch dazu stehen allerdings Ergebnisse von Keil und

Severs (41), die nach Beschleunigungsstress bei dehydrierten und nicht dehydrierten Ratten ADH bestimmten: Nicht dehydrierte Ratten zeigten nach Beschleunigung keine signifikanten Änderungen im Plasma-ADH-Spiegel; bei dehydrierten Ratten, die 120 Minuten zentrifugiert wurden, war der ADH-Wert um 40 % niedriger als bei der nicht zentrifugierten Kontrollgruppe. Da bekannt ist, daß Noradrenalin die elektrische und wahrscheinlich auch die neurosekretorische Aktivität in den Zellen des Nucleus supraopticus hemmt (41), sehen die Autoren in einer verstärkten Freisetzung von Noradrenalin den Grund für die Hemmung der ADH-Sekretion bei den dehydrierten Ratten. Der Noradrenalin-Gehalt der Ratten wurde allerdings nicht bestimmt. Außerdem glauben die Verfasser, daß die von anderen Autoren untersuchten Anstiege von ADH bei Stress (51) nicht auf ADH selbst, sondern auf eine antidiuretisch wirkende Substanz (ADS) zurückzuführen sei, die nur im Bioassay meßbar wäre, nicht jedoch im RIA erfaßt werden könne.

3. eigene Ergebnisse

In den Drehstuhlversuchen wurde am Drehende ein sehr hoher Anstieg von ADH im RIA von $1,9 \pm 0,8$ pg/ml auf $57,1 \pm 6,8$ pg/ml gemessen. Ein so hoher Wert kann über einen "physiologischen" Freisetzungstimulus für ADH, z.B. über eine Dehydratation oder Hypovolämie nicht erklärt werden. (4) Außerdem blieben während der gesamten Versuchsdauer Na^+ , K^+ und die Osmolalität konstant. Dies bedeutet, daß die ADH-Ausschüttung mit größter Wahrscheinlichkeit nicht infolge einer Veränderung dieser Parameter erfolgte.

In den vorliegenden Versuchen wurde die Kinetose durch den Coriolis-Effekt und durch den optokinetischen Reiz ausgelöst. Eine Zentrifugation der Probanden fand nicht statt. Der experimentelle Ansatz schließt damit eine Verschiebung des Blutvolumens vom Thorax in die

unteren Extremitäten aus. Eine Stimulierung intrathorakaler Dehnungsrezeptoren als Ursache des ADH-Anstiegs ist folglich ausgeschlossen. ADH wurde im RIA mit einem hoch-spezifischen Antikörper (76) gemessen, es bestand Immunität der Plasmaproben und des ADH-Standards. Daß statt ADH ADS (41) untersucht worden ist, scheidet damit praktisch aus.

Aufgrund dieser Gegebenheiten wird postuliert: Die ADH-Ausschüttung bei den Drehversuchen ist stress-bedingt oder durch einen spezifischen Coriolis-Reiz verursacht. Gegen den spezifischen Coriolis-Reiz spricht allerdings die Tatsache, daß bei Versuchen mit optokinetischer Reizung ein Anstieg des ADH gemessen wurde. Hier wurde kein Coriolis-Reiz zur Kinetoseauslösung verwandt. Der Versuch selbst stellte einen sehr geringen Stress dar; 3 der 5 Probanden wiesen Kinetose-Symptome auf, die darüber hinaus auch nur sehr schwach ausgeprägt waren. So scheint vielmehr der "Dreh"-Stress ein besonders empfindlicher Stimulus für die ADH-Sekretion zu sein. (Die Spitzenwerte bei den Drehversuchen sind wesentlich höher als die Spitzenwerte beim Operationsstress).

Die Versuche mit optokinetischem Reiz zeigen aber auch an, daß die ADH-Ausschüttung bei Stress nicht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip folgt, sondern graduierbar ist und daß die Höhe des ADH-Anstiegs mit der Stärke der Stress-Intensität ansteigt. Es fand sich eine ähnliche ADH-Sekretion wie in den Drehstuhlversuchen mit konstanter Winkelbeschleunigung. Der Anstieg war wesentlich schwächer, von einem Ausgangswert von $0,9 \pm 0,2$ pg/ml auf einen Maximalwert von $3,3 \pm 0,9$ pg/ml nach Drehende.

Einen eindeutigen Beweis für die Graduierbarkeit und Korrelation der ADH-Ausschüttung zur Stärke des Stress bringt der Stress-Grading-Versuch. Bleiben die Werte unmittelbar nach Drehende unberücksichtigt,

findet sich eine positive Korrelation der Höhe des ADH-Anstiegs mit den einzelnen Stadien der Kinetose. Die abrupte Beendigung der Drehung könnte dafür verantwortlich sein, daß die ADH-Spiegel nach Drehende in den Stadien M/II B und M/III maximale Werte zeigten. Folgerichtig wiesen die Probanden nach dem plötzlichen Abbruch der Rotation auch Kinetose-Symptome des Stadiums M/IV (Stadium mit dem Vollbild der Kinetose) auf. Deshalb müssen die ADH-Werte nach Beendigung der Drehphase als maximale ADH-Ausschüttung bei maximalem Stress angesehen werden.

Bei allen Versuchen ergaben sich trotz teilweise sehr hoher ADH-Werte keine meßbaren Auswirkungen auf die Plasmaosmolalität sowie die Na^+ - und K^+ -Konzentration im Plasma.

Die Urine wurden bei den Drehstuhlversuchen mit konstanter Winkelbeschleunigung in 4 Perioden gesammelt, wobei die erste Periode von 18 Uhr am Vortag des Versuches bis um 6 Uhr am Morgen des Versuchstages, die zweite von 6 - 12 Uhr dauerte und damit den Versuch miteinschloß. Die dritte Periode ging von 12 - 18 Uhr und die vierte von 18 - 6 Uhr. Auf die Bestimmung der Urinosmolalität, sowie von Na^+ und K^+ wurde verzichtet, da die Flüssigkeitszufuhr in den 4 Sammelperioden nicht beschränkt worden war. Die zweite Periode entsprach dem Drehversuch, so daß die Probanden hier keine Flüssigkeit zu sich nehmen konnten. Eine Zunahme der Urinosmolalität und eine Abnahme der Urinmenge konnte daher nicht notwendigerweise auf einen hohen ADH-Spiegel zurückgeführt werden. Durch das Fehlen der Flüssigkeitsnormierung war ein Vergleich mit den anderen Perioden nicht möglich.

V. Die ADH-Sekretion bei der Medikamenten-Testung

1. Entstehung der Kinetose-Symptome

Kinetosen sind durch typische parasympathische (z.B. Übelkeit, Erbrechen) als auch durch sympathische Reaktionen (z.B. Mundtrockenheit) charakterisiert. (83) Bei dieser Symptomatik sind mehrere anatomische Strukturen des ZNS beteiligt: vestibuläre Rezeptoren und das vestibuläre System; Cerebellum, aufsteigendes retikuläres System (ARS) und das Brechzentrum. (28, 49, 83) Diese Zentren werden auch von der Hirnrinde und dem Sehzentrum beeinflusst. Einige Neurone im Nucl. vestibularis und im ARS sind empfindlich gegenüber Acetylcholin, andere gegenüber Noradrenalin. (85) Nach Graybiel werden bei einer Kinetose cholinerge Neurone aktiviert, wobei diese Aktivierung über das ARS bis ins Brechzentrum weitergeleitet wird. Adrenerge Neurone werden von dem Reiz später betroffen und aktiviert. Diese späte Antwort des adrenergen Systems führt dann dazu, daß die Symptome wieder abgeschwächt werden. (33) Diese Theorie erklärt, daß sowohl parasympathische als sympathische Reaktionen existieren, und daß naturgemäß die Symptome nicht konstant sind.

2. Wirkungsweise der Medikamente

Antihistaminica, Anticholinergica, Sympathicotonica und Barbiturate können die Symptome der Bewegungskrankheit vermindern (55).

a) Wirkungsweise der Anticholinergica und Sympathicotonica

Den besten Effekt hat die Kombination zentraler Anticholinergica und Sympathicotonica z.B. Scopolamin und d-Amphetamin. (38, 83) Dieser Befund unterstützt die beschriebene Hypothese von Graybiel: Die Anticholinergica blockieren cholinerge und Sympathicotonica aktivieren adrenerge Neurone. Damit ist auch die synergistische Wirkung beider Substanzen zu erklären. So können z.B. Medikamente wie Phanthiazine,

die eine starke zentrale Wirkung haben und die Sympathicusaktivität reduzieren, die Kinetoseempfindlichkeit erhöhen. (83)

b) Wirkungsweise der Antihistaminica

In den vorliegenden Versuchen wurde auf eine Kombination von Medikamenten verzichtet und nur ein Präparat, Tavegil^R, ausgewählt, um die alleinige Wirkung einer Substanz testen zu können.

Einige Antihistaminica führen selektiv zu einer zentralen Dämpfung. Dieser Befund ist schon länger bekannt und wird zur Unterdrückung von Kinetosen genutzt. (32, 83) Diese Eigenschaft wurde zuerst bei Dimenhydrat, später auch bei Diphenhydramin, Promethazin und Piperazinderivaten entdeckt. (32, 48, 83) Die Wirkung ist jedoch nicht bei allen Antihistaminica zu finden; der Wirkungsmechanismus ist noch unklar. Die Effektivität gegenüber Kinetosen ist recht spezifisch: Durch Apomorphin ausgelöstes Erbrechen bleibt unbeeinflusst. Der Effekt kann daher nicht über eine Dämpfung des Brechzentrums erklärt werden. (11, 15) Es gibt auch keinen Zusammenhang zwischen der zentralen Wirkung der Antihistaminica und ihrer peripheren Wirksamkeit als Histaminantagonisten. Der Wirkungsmechanismus könnte möglicherweise über eine anticholinerge Komponente erklärt werden. Allerdings ist bei Mitteln mit zentraler Aktivität die periphere anticholinerge Wirkung sehr unterschiedlich. Dies führte zu der Hypothese, daß die zentrale Wirkung vielleicht auf einen Histaminantagonismus zurückzuführen sei. Manche Antihistaminica haben jedoch keinen zentralen Effekt. Dieser Befund könnte so erklärt werden, daß die zentrale Wirkung an eine besondere Spezifität der Histaminrezeptoren gebunden ist. Diese letzte Hypothese erhält weitere Unterstützung durch den Nachweis von Histamin sowohl in zentralen als auch peripheren Nervenzellen. Beck (7) und Tuttle (74) haben sogar die Existenz von histaminergen Nerven postuliert. Die höchste Histaminkonzentration findet man im Hypothalamus,

die geringste im Cortex. Schließlich sind Enzyme des Histaminstoffwechsels (Histidin-Decarboxylase für den Aufbau, N-Methyltransferase und Monoaminoxidase (MAO) für den Abbau) ebenfalls im Gehirn nachgewiesen worden. (68) Es hat sich gezeigt, daß Histamin wichtige Funktionen im ZNS hat, und vielleicht sogar als synaptischer Transmitter dient. (59) Einflüsse von Histamin auf die Entstehung der Kinetose sind bis dato noch ungeklärt.

3. Ergebnisse

In den vorliegenden Versuchen wurde Tavegil^R ausgewählt, weil bei diesem Medikament die anticholinerge Wirkung relativ gering ist, so daß die Auswirkungen der histaminergen Komponente untersucht werden konnten. Obwohl der Vergleich zwischen Medikament und Placebo in dieser Arbeit aufgrund der niedrigen Fallzahl lediglich einen ersten orientierenden Aussagewert gestattet, wird die Tendenz erkennbar, daß die ADH-Ausschüttung unter der Präparatwirkung abnimmt. Durch die Medikamenteneinnahme dauert es länger, bis Kinetose-Symptome auftreten und die Symptomatik ist schwächer ausgeprägt. Wie in den Stress-Grading-Versuchen dargestellt, läßt sich die ADH-Ausschüttung zur Kinetosestärke positiv korrelieren. Daher ist, wie erwartet, bei den Drehversuchen mit Tavegileinnahme der ADH-Anstieg auch geringer als bei der Placebogruppe.

F) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die ADH-Sekretion in verschiedenen Stress-Situationen und bei verschiedener Stress-Intensität untersucht. Dabei ergaben sich folgende Befunde:

- mentaler Stress: kein ADH-Anstieg erkennbar. Der Versuch stellte in der hier durchgeführten Form keinen Stress für die Probanden dar
- Stress bei körperlicher Arbeit: Bei der Ergometrie dürften andere Stimuli (Dehydratation und Hypovolämie) für die ADH-Freisetzung von größerer Bedeutung sein als der Stimulus "Stress".
- operativer Stress: Bei der Carotis-Angiographie findet sich nach Arterienpunktion ein geringer stressbedingter ADH-Anstieg. Die folgenden ADH-Anstiege sind durch osmotische Änderungen hervorgerufen. Bei den Strumektomien sind die ADH-Anstiege im wesentlichen stressbedingt und erreichen im Vergleich zu den Carotis-Angiographien 10-fach höhere Werte.
- "Drehstress": Stärkster experimentell auslösbarer Stimulus einer stressbedingten ADH-Freisetzung. Die Spitzenwerte sind doppelt so hoch wie die bei maximalem Operationsstress.

Die Drehversuche mit konstanter Winkelbeschleunigung und die Versuche mit optokinetischer Reizung zeigen ein prinzipiell ähnliches Verhalten bezüglich der ADH-Freisetzung. Der gemessene ADH-Anstieg im Plasma ist bei ersteren jedoch 20 x höher als bei letzteren. Die Stress-Grading-Versuche weisen nach, daß die ADH-Freisetzung mit den Stadien der Kinetose und damit mit der Stärke des Stress korrelierbar ist.

Die vorliegenden Versuche bestätigen damit die bekannte Tatsache, daß ADH bei Stress vermehrt ausgeschüttet wird. Darüber hinaus wird erstmals quantitativ nachgewiesen, daß der "Drehstress" für die ADH-Sekretion ein weit größerer Stimulus ist als der "Stress" körperlicher

Arbeit oder der "operative Stress".

Schließlich wird nachgewiesen, daß die ADH-Ausschüttung mit der Stress-Stärke positiv korrelierbar ist.

G) Literatur

- 1 = Abrahams, V.C., M.Pickford
Simultaneous observations on the rate of urine flow and spontaneous urine movements in the dog and their relationship to posterior lobe activity
J. Physiol. (Lond.) 126: 329 - 346, 1954
- 2 = Aurell, M., M.Carlsson, G.Grimby, B.Hood
Plasma concentration and urinary excretion of certain electrolytes during supine work
J. Appl. Physiol. 22: 633 - 638, 1967
- 3 = Basisangaben für die Arztinformation: Tavegil
- 4 = Beardwell, C.G., G.Geelen, H.M.Palmer, D.Roberts, L.Salamonsen
Radioimmunoassay of plasma vasopressin in physiological and pathological states in man
J.Endocr. 67: 189 - 202, 1975
- 5 = Beaumont, W.van, J.C.Strand, J.S.Petrofsky, S.G.Hipskind, J.E.Greenleaf
Changes in total plasma content of electrolytes and proteins with maximal exercise
J. Appl. Physiol. 34 (1): 102 - 106, 1973
- 6 = Beaumont, W.van, J.E.Greenleaf, L.Juhos
Disproportional changes in haematocrit, plasma volume and proteins during exercise and bed rest
J.Appl. Physiol. 33: 55 - 61, 1972
- 7 = Beck, L.
Histamine as a potential mediator of active dilatation
Fedn. Proc., Fedn. Am. Scos. Exp. Biol. 24: 1298 - 1310, 1965
- 8 = De Bodo, R.C.
The antidiuretic effect of morphine and its mechanism
J. Pharmacol. 82: 74 - 85, 1944
- 9 = De Bodo, R.C., K.F.Prescott
The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, penobarbital) and the mechanism involved in this action
J. Pharmacol. 85: 222 - 233, 1945
- 10 = Bräutigam, W., P.Christian
Psychosomatische Medizin
G.Thieme Verlag, Stuttgart 1975, pp. 57 - 60

- 11 = Brand, J.J., W.L.M. Perry
Drugs used in motion sickness
Pharmacol. Rev. 18: 895 - 924, 1966
- 12 = Brooks, M.
The etiology of seasickness
Med. Rec. 150: 23 - 26, 1955
- 13 = Burn, J.H., L.H. Truelove, J. Burn
The antidiuretic actions of nicotine and of smoking
Brit. Med. J. i: 403 - 406, 1954
- 14 = Chalmers, T.M., A.A.G. Lewis
Stimulation of the supraoptico - hypophyseal system in man
Clinical science 10: 127 - 135, 1951
- 15 = Chinn, H.J., P.K. Smith
Motion sickness
Pharmacol. Rev. 18: 1163 - 1200, 1966
- 16 = Clark, D., A. Graybiel
human performance during adaptation to stress in the Pensacola slow rotating room
Aerospace Med. 32: 93 - 106, 1961
- 17 = O'Connor, W.J., E.B. Verney
The effects of increased activity of the sympathetic system in the inhibition of water diuresis by emotional stress
Quart. J. Exptl. Phys. 33: 77 - 90, 1945
- 18 = O'Connor, W.J., E.B. Verney
The effect of removal of the posterior lobe of the pituitary on the inhibition of water - diuresis by emotional stress
Quart. J. Exptl. Phys. 31: 393 - 408, 1932
- 19 = Crampton, G.H.
Studies of motion sickness
XVII. Physiological changes accompanying sickness in man
J. appl. Physiol. 7: 501 - 507, 1955
- 20 = Cullumaine, H., A.C.E. Koch
The changes in plasma and tissue fluid volume following exercise
Quart. J. Exptl. Physiol. 35: 39 - 46, 1949
- 21 = Desnoes, P.H.
Seasickness
J. Am. Med. Assoc. 86: 319 - 324, 1926

- 22 = Düker, H., A.Lienert
Konzentrations-Leistungs-Test, Handanweisung
Verlag für Psychologie, Dr. C.J. Hogrefe, Göttingen, 1965
- 23 = Engel, G.L.
Psychological development in health and disease
Saunders, Philadelphia, 1962
- 24 = Eversmann, T., G.Ulbrecht, M.Gottsmann, J.Habermann, E.Uhlich,
K.v. Werder, P.C.Scriba
Pituitary response to motion sickness
Aerospace Med. Assoc. Ann.Meeting Reprint (1977): 224 - 225
- 25 = Ferrer, M.J., L.Sokoloff
The antidiuretic effect of morphine and Demerol in congestive
heart failure
Am. J. Med. Sci. 214: 372 - 384, 1947
- 26 = Forsling, M.L., J.J.Jones, J.Lee
Factors influencing the sensitivity of the rat to vasopressin
J. Physiol. 196: 495 - 505, 1968
- 27 = Ganong, W.F.
Lehrbuch der Med. Physiologie
Springer Verlag, Berlin 1974, pp. 124, 129 ff.
- 28 = Germandt, B.E., C.A.Thulin
Vestibular connections of the brain stem
Am. J. Physiol. 171: 121 - 127, 1932
- 29 = Giarman, N.J., G.A.Condouris
The antidiuretic action of morphine and some of its analogs
Arch. int. Pharmacodyn. 97: 28 - 33, 1954
- 30 = Gibson, W.C., G.W.Manning, E.Cohen
The value of simple swings in acclimatizing to airsickness
Associate Committee on Aviation Medical Research,
National Research
Council of Canada Rept. No. C 2638, 1943
- 31 = Ginsburg, M., H.Heller
Antidiuretic activity in blood obtained from various parts
of the cardiovascular system
J. Endocr. 9: 274 - 282, 1953
- 32 = Goodman, L., A.Gilman
The pharmacological basis of therapeutics
The Macmillan Company, 1970 pp. 631 ff.

- 33 = Graybiel, A.
Structural elements in the concepts of motion sickness
Aerospace Med. 40: 351 - 367, 1969
- 34 = Greenwood, F.C., W.M.Hunter, J.S.Glover
The preparation of $^{131}\text{-J}$ -labelled growth hormone of high
specific radioactivity
Biochem.J. 89: 114 - 123, 1963
- 35 = Hemingway, A.
Survey of research on the problem of airsickness in the
Army Air Forces Randolph Field, Texas
Army Air Forces School of Aviation Medicine Proj. 301
Res. Rept. No. 1, 1945
- 36 = Inturrisi, Ch.E., J.M. Fujimoto
The antidiuretic effect of narcotic analgetics in the mouse
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 13: 251 - 257, 1968
- 37 = Inturrisi, Ch.E., J.M. Fujimoto
The development of tolerance to the antidiuretic effect of
morphine in the mouse
Toxicol. and Appl. Pharmacol. 13: 258 - 270, 1968
- 38 = Johnson, W.H., K.E. Money, A. Graybiel
Airborne testing of three antimotion sickness preparations
Aviat. Space Environ. Med. 47: 1214 - 1216, 1976
- 39 = Kahlson, G., E. Rosengren
New approaches to the physiology of histamine
Phys. Rev. 48: 155 - 196, 1968
- 40 = Keil, L.C., S. Ellis
Plasma vasopressin and renin activity in women exposed to
bed rest and $+g_z$ acceleration
J. Appl. Physiol. 40: 911 - 914, 1976
- 41 = Keil, L.C., W.B. Severs
Reduction in plasma vasopressin levels of dehydrated rats
following acute stress
Endocr. Jan. 1977 Vol. 100/1
- 42 = Khambatta, H.J., R.A. Baratz
JPPB, plasma ADH and urine flow in conscious man
J. Appl. Physiol. 33: 362 - 364, 1974

43 = Kilburn, K.H.

Muscular origin of elevated plasma potassium during exercise
J. Appl. Physiol. 21: 675 - 678, 1966

44 = Klemt, E.

Diureseversuch an der Maus III.Mitteilung
Quantitative Untersuchungen über die Wirkungen antidiuretischer Mittel
Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 175: 328 - 334, 1934

45 = Klisiecky, A., M.Pickford, P.Rothschild, E.B.Verney

The absorption and excretion of water by the mammal
Part II: Factors influencing the response to water ingestion
Proc. Roy. Soc. Series B.112: 521 - 547, 1933

46 = Knoblock, E.C.

Biochemical responses to vestibular stimulation in
The role of vestibular organs in the exploration of space
Washington D.C. Nat. Aeronautics and Space Administration
NASA Sp - 77 - p - 347, 1957

47 = Kozlowski, J., E.Szczepanska, A.Zielinski

The hypothalamo - hypophysial antidiuretic in physical exercise
Arch. Int. de Phys. et de Biochemie 75: 218 - 228, 1967

48 = Lieven, Th.von

Symptomen- und Therapie der Reisekrankheiten
MMW 112, 43: 1953, 1970

49 = Manni, E., G.B.Azzena, H.Casey

Influence of the labyrinth on unitary discharge of the oculomotor nucleus and some adjacent formations
Exp. Neurol. 12: 9 - 24, 1965

50 = Marschner, J., H.Dobry, F.Erhardt, T.Landersdorfer, B.Popp, C.Ringel, P.Scriba

Berechnung radioimmunologischer Meßwerte mittels Spline-Funktion
Arztl. Lab. 20: 184 - 191, 1974

51 = Martini, L. in

Harris, G.W., B.T.Donovan: The pituitary gland
Vol. 3 pp. 535 ff, 1966

52 = Meehan, J.P.

Anal response to positive acceleration
Wright Patterson Air Force Base, Wright Air Develop. Div.
Techn. Rept. 60: 637, 1960

- 53 = Miller, E.F.II, A.Graybiel
A provocative test for grading susceptibility
Acta Oto-Laryngol. Suppl. 274, 1970
- 54 = Miller, E.F.II, A.Graybiel
Semicircular canals as a primary etiological factor in motion sickness
Aerospace Med. 43: 1065 - 1074, 1972
- 55 = Money, K.J.
Motion sickness
Am. Phys. Soc. Vol. 50, 1970
- 56 = Money, K.E., J.Friedberg
The role of the semicircular canals in causation of motion sickness and nystagmus in the dog
Can. J. Physiol. Pharmacol. 42: 793 - 801, 1964
- 57 = Olsson, K., R.Kolmodin
Accentuation by angiotensin II of the antidiuretic and dipsogenic responses to intracarotid infusions of NaCl and fructose
Acta Endocr. 75: 333 - 341, 1974
- 58 = Oyama, T., K.Sato, K.Kimura
Plasma levels of antidiuretic hormone in man during halothane anaesthesia and surgery
Canad. Anaesth. Soc. J. 18: 614 - 620, 1971
- 59 = Piemme, T.E., M.McGaley, A.S.Hyde
Renal response to $+G_z$ gradient acceleration in man
Aerospace Med. 37: 1233 - 1256, 1966
- 60 = Philbin, D.M., C.H.Hoggins, N.Wilson, J.Sokoloski
Antidiuretic hormone levels during cardiopulmonary bypass
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 73: 145 - 148, 1977
- 61 = Pschyrembel, W.
Klinisches Wörterbuch
Verlag de Gruyter, Berlin 1972, p. 218
- 62 = Römer, D., H.Weidmann
Pharmakologische Studien über das neue Antihistaminikum Tavegil
Med. Welt 66, Nr. 51
- 63 = Rogge, J.D., W.W.Moore, W.E.Segar, A.F.Fasola
Effect of G_z and G_x acceleration on peripheral venous ADH levels in humans
J. A. Phys. Vol. 23, 1967

- 64 = Rydin, H., L.B. Verney
Inhibition of water diuresis by emotional stress and by muscular exercise
Quart. J. Exptl. Physiol. 31: 393 - 408, 1932
- 65 = Schneider, M.
Physiologie des Menschen
pp. 585
- 66 = Selye, H.
Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
G.Thieme Verlag, Stuttgart 1953, pp 8 - 20
- 67 = Selye, H.
Stress beherrscht unser Leben
Econ-Verlag, Düsseldorf, 1957, pp. 70 - 72
- 68 = Snyder, S.H., J.Glowinski, J. Axelrod
The physiologic disposition of H 3-histamine in the rat brain
J. Pharmac. Exp. Ther. 153: 8 - 14, 1966
- 69 = Spiegel, E.A.
Effect of labyrinthine reflexes on vegetative nervous system
Arch. Otolaryngol. 44: 61 - 72, 1946
- 70 = Stauffer, F.R., E.O. Errebo - Knudsen
Positive acceleration and urine output
J. Aviat. Med. 21: 500 - 506, 1950
- 71 = Stauffer, F.R.
Radial acceleration and the urinary output of supinated man
J. Aviat. Med. 22: 391 - 402, 428, 1951
- 72 = Taylor, N.B.G., J.Hunter, W.H.Johnson
Antidiuresis as a measurement of laboratory induced motion sickness
Can. J. Biochem. Physiol. 35: 1017 - 1027, 1957
- 73 = Thompson, E.A., D.de Wied
The relationship between the antidiuretic activity of rat eye plexus blood and passive avoidance behaviour
Phys. Behav. 11: 377 - 380, 1973
- 74 = Tuttle, R.S.
Evidence for histaminergic nerves in the pyramidal cat.
Am. J. Phys. 211: 903 - 910, 1966

- 75 = Tyler, D.B., P.Bard
Motion sickness
Physiol. Rev. 29: 311 - 369, 1949
- 76 = Uhlich, E., P.Weber, U.Gröschel-Stewart, T.Röschlau
Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma
Hormon. Metab. Res. 7: 501 - 507, 1975
- 77 = Ukai, M., W.H.Morau, J.R.B. Zimmerman
The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion
and urinary excretory patterns during surgical stress
Ann. surg. 168: 16 - 12, 1968
- 78 = Wagner, H., V.Maier, H-J. Hermann, E.H.Franz
Direct measurement of arginine vasopressin in human serum
without extraction procedure
Acta Endocr. Suppl. 193 (130), 1975
- 79 = Walker, J.M.
Release of vasopressin and oxytocin in response to drugs in:
The Neurohypophysis
Meller M., 1957, pp. 221 - 228
- 80 = Winter, C.A., E.Gaffney, L.A.Flataker
Effect of N-allylnormorphine on the antidiuretic action of
morphine
J. Pharmacol. Exptl. Ther. 111: 360 - 364, 1954
- 81 = Wit, A.G., L.M. Dalderup, G.Pol
Muscular work and potassium supply
Acta Physiol. Pharmacol. 14: 405 - 410, 1962
- 82 = Within, H.A.
erception of body position and of the position in the visuell
field
Psychol. Mon. 63: 302, 1 - 46, 1949
- 83 = Wood, C.D., A.Graybiel
Theory of antimotion sickness drug mechanisms
Aerospace Med. 43: 249 - 252, 1972
- 84 = Wu, W.H., J.H.Rockey
Antivasopressin antibody
Biochemistry 8: 2719 - 2728, 1969
- 85 = Yamamoto, C.
Pharmacological studies of norepinephrine, acetylcholine and
related compounds of neurons in Deiters' nucleus and cerebellum
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156: 39 - 47, 1966

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Nephrologischen Abteilung der Med. Klinik der Innenstadt.

Besonders möchte ich Herrn Priv.Doiz. Dr. E. Uhlich für die Überlassung des Themas, seiner stetigen Anteilnahme an der Arbeit und seinen unregenden Diskussionen danken.

Herrn Professor Dr. E. Pöppel aus dem Institut für Medizinische Psychologie danke ich für die Beratung bei der Durchführung des K-L-T-Tests.

Herrn Dr. D. Höss von den I. Med. Klinik im Klinikum Großhadern möchte ich für die Hilfe bei der Durchführung der Ergometrie-Versuche danken.

Mein Dank gilt Herrn Dr. J. Klemm, dem Leiter der Röntgenabteilung der Med. Klinik der Innenstadt, für die Carotis-Angiographien.

Herrn Priv. Doz. Dr. F. Spelsberg und Herrn Dr. F. Jesch danke ich für die Durchführung der Strumektomien.

Herrn Dr. M. Gottsmann und Herrn Dr. T. Eversmann danke ich für die Durchführung der Drehversuche; besonders gilt mein Dank Herrn Professor Dr. G. Ulbrecht vom Institut für Luftfahrtmedizin, Fürstenfeldbruck, für die Möglichkeit die Drehversuche an Probanden der Bundeswehr durchzuführen.

Herrn Professor Dr. E. Buchborn und Herrn Professor Dr. J. Eigler danke ich für die vielseitigen Arbeitsmöglichkeiten innerhalb der Nephrologischen Abteilung.

Lebenslauf

Am 7. August 1954 wurde ich als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Gregor Felsl und dessen Ehefrau Irmgard, geborene Daffner, in München geboren.

Von 1960 - 1964 besuchte ich die Volksschule an der Wilhelmstraße, München. 1964 trat ich in das Städtische Wirtschaftswissenschaftliche Adolf-Weber-Gymnasium in München, Kapschstr. 4 über; dort legte ich 1973 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich mit dem Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

1976 begann ich an der Nephrologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik der Innenstadt, München, unter Anleitung von Herrn PD Dr. Uhlich mit meiner Doktorarbeit, die ich 1977 mit dem Titel: "ADH-Sekretion in verschiedenen Stress-Situationen" beendete.

Im November 1979 bestand ich den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung und schloß damit mein Studium ab.

